

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° 107

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean Jacques STERNE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 17 Mars 1909, à NANCY (Meurthe-et-Moselle)

Essai sur l'étude de la
Tension superficielle en Médecine

Applications notamment au traitement de
l'hypertension artérielle.

Président : M. CLERC, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAIGNÉ, 2

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

No _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean Jacques STERNE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 17 Mars 1909, à NANCY (Meurthe-et-Moselle)

Essai sur l'étude de la
Tension superficielle en Médecine

Applications notamment au traitement de
l'hypertension artérielle.

Président : M. CLERC, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1935

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET
Clinique médicale	BEZANCON.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	N.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
BENARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et.	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.	LABBE Henri..	Chimie biologique.
GALLIARD	Parasitologie.	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Bactériologie.	LANTUEJOL ..	Obstétrique.
DE GAUDART		LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale		

MM.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.)... Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-
 DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIEN Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT..... Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-
 LEMAIRE.... Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI
 ALAJOUANINE .
 AUBERTIN
 BRULE
 CHABROL
 CHIRAY
 DONZELOT
 DUVOIR
 HARVIER
 LIAN
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur).
 SÉZARY
 } Clinique médicale.

MM.

BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER ...
 HEITZ-BOYER .
 MOCQUOT
 MOURE
 QUENU
 SCHWARTZ
 VELTER
 ECALLE.....
 GUENIOT
 LE LORIER.....
 LEVY-SOLAL ...
 METZGER
 } Clinique chirurgicale
 } Clinique obstétricale.

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé. Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152018_0010

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA GRAND'MERE

A MON FRERE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Professeur HARTMANN.

M. le Professeur BEZANÇON.

M. le Professeur LEMIERRE.

Externat

M. le Professeur CUNEO.

M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.

Internat

M. le Professeur agrégé DONZELOT.

M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.

M. le Professeur A. CLERC.

M. le Professeur agrégé R. MOREAU.

M. le Professeur F. RATHERY.

M. le Professeur G. GUILLAIN.

En tête de cette étude, ce m'est le plus agréable des devoirs de rendre hommage à ceux sans qui elle n'aurait pu exister et qui m'ont donné les moyens matériels ou l'aide morale pour la faire.

M. le Professeur A. Clerc, sous la bienveillante direction duquel je n'ai cessé de travailler. Il m'a permis d'user et d'abuser de son laboratoire et de son service, il m'a toujours guidé dans mes recherches et sa bonté à mon égard ne s'est jamais démentie. C'est en collaborant avec lui que depuis 3 ans j'ai poursuivi l'exploration de la tension superficielle.

M. le Professeur F. Rathery, dont j'ai eu l'honneur d'être l'interne plus récemment. Toutes les mesures faites avec l'appareil de Lecomte du Nouy ont été prises chez lui et je lui ai une respectueuse gratitude pour son accueil et ses conseils.

M. le Professeur agrégé Gautrelet, qui, pour certains points de physiologie, m'a donné l'hospitalité la plus large dans son laboratoire.

M. le Docteur Hamburger qui m'a fourni avec une grande amabilité une partie de mes observations d'hypertendus.

M. René Paris, chef de laboratoire de M. le Professeur Clerc. Nous avons toujours expérimenté ensemble en pleine confiance et en pleine affection. Toute la partie chimique, la tâche longue et délicate de préparer et de purifier des corps peu étudiés encore, lui sont dues. Il a aussi une grande part dans le reste de ce travail.

Mlle L. Levina, assistante d'hydrologie de M. le Professeur Rathery, m'a réservé la plus éducative des hospita-

lités. Elle m'a prodigué un concours et des avis dictés par une amitié que je n'ai jamais trouvée en défaut.

Mme M. Estévenon, laborantine de M. le Professeur Clerc, n'a pas marchandé sa peine et a multiplié les initiatives intelligentes pour faciliter ma tâche.

Je tiens à affirmer la très grande reconnaissance que j'ai pour eux.

Je voudrais aussi apporter le tribut de ma gratitude à tous ceux qui, sans s'être occupé de cette thèse, ont été mes patrons dans tous les sens que comporte ce beau mot traditionnel.

M. le Professeur G. Guillain, dans le magnifique service et sous la bienveillante direction duquel j'ai eu l'honneur d'étudier avec grand profit et agrément la neurologie.

M. le Professeur M. Laignel-Lavastine, dont j'ai été le bénévole, l'externe et l'interne, et qui ne m'a pas ménagé une affection dont je le remercie respectueusement et les enseignements d'une érudition jamais en défaut.

M. le Professeur R. Moreau, auprès de qui j'ai passé dans le vieil hospice de Bicêtre une année aussi fructueuse que charmante, après avoir été mis en goût par les trop courts mois que j'avais faits dans son service à Ivry.

PREMIÈRE PARTIE

L'EXPLORATION DE LA TENSION SUPERFICIELLE

CHAPITRE PREMIER

INTERET THEORIQUE ET PRATIQUE DE L'ETUDE DE LA TENSION SUPERFICIELLE EN MEDECINE

Pendant longtemps, la T. S. a été une force qui intéressait les seuls physiciens. Ceux-ci ont établi les lois qui déterminent son influence sur l'ascension des liquides dans les tubes capillaires, leur adhérence aux parois des vases, leurs propriétés osmotiques, etc. Plus récemment, le mécanisme intime des actions de surface a été précisé, leur mesure est devenue plus facile et plus exacte, si bien qu'il est désormais possible de les observer même en biologie, malgré la complexité et la multiplicité des facteurs expérimentaux mis en cause.

On peut prévoir combien l'étude des phénomènes de surface doit être fructueuse en médecine lorsqu'on se souvient du rôle primordial qu'on attribue à la T. S. dans les processus d'absorption, d'assimilation, dans la forme même du protoplasma élémentaire ou des organismes unicellulaires.

De plus, il existe une deuxième et très importante raison qui doit inciter à poursuivre les expériences sur la T. S. chez les êtres vivants, c'est la facilité avec laquelle on peut la modifier, au moins en l'abaissant. Nous verrons

en effet qu'il est extrêmement simple à l'aide de certaines substances de diminuer, sans déterminer aucune intoxication, la T. S. des humeurs *in vivo* comme *in vitro*, et que ses variations ont des conséquences physiologiques bien déterminées.

Ceci amène à considérer le problème de la T. S. d'un triple point de vue :

a) LE POINT DE VUE PHYSIOLOGIQUE est évidemment le premier qui se présente. Avant d'étudier les anomalies et les variations d'une propriété il est nécessaire de connaître la manière dont elle se comporte à l'état normal.

Il faudra donc examiner successivement :

1° *Sa mesure*, car de toute évidence sans une bonne technique de mesure donnant des chiffres comparables et exacts, aucune recherche n'est possible.

2° *Sa stabilité* pour savoir si la T. S. est vraiment une constante physiologique, si elle ne présente pas une variabilité extrême ou au contraire une immutabilité complète qui lui enlèveraient tout intérêt pratique.

3° *Son rôle* dans les différentes manifestations de la vie doit faire l'objet d'une enquête qui orientera les applications en pathologie et en thérapeutique.

4° *Son mécanisme régulateur* en outre resterait à élucider.

Enfin, une telle étude pour être complète devrait être poursuivie chez tous les êtres vivants : l'homme, les animaux supérieurs, les animaux inférieurs et jusqu'aux végétaux.

b) LE POINT DE VUE PATHOLOGIQUE peut alors être envisagé et diverses questions se posent à son propos :

1° Est-il exact qu'il existe des variations de la T. S. dans les diverses maladies ?

2° Ces variations sont-elles primitives, précédant ou accompagnant les premiers signes cliniques; ou secondaires aux perturbations introduites par l'affection dans l'organisme.

3° Quel est le rôle de ces variations dans les symptômes présentés par le malade, en entendant sous ce nom aussi bien les accidents morbides eux-mêmes, que les différentes modifications humorales qui s'observent au cours de l'atteinte pathologique ou en seraient même éventuellement les témoins (changement de la composition chimique des humeurs, et aussi réactions de déviation du complément, de floculation, sédimentation des hématies, etc...).

c) ENFIN, UN BUT ESSENTIEL DE CETTE RECHERCHE EST LE POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE.

On peut essayer d'utiliser les modifications provoquées de la T. S. d'une façon indirecte ou directe :

1° *Indirectement*, l'absorption des médicaments est étroitement liée aux phénomènes de T. S. et on pourra favoriser l'utilisation et donc l'efficacité de certaines drogues en leur adjoignant par exemple un produit abaissant la T. S. (ou en un mot tensio-négatif).

2° *Directement* les changements de T. S. peuvent être employés dans deux conditions :

— soit pour s'opposer à une modification pathologique de la T. S.; par exemple dans une maladie où celle-ci est élevée, on administrera des corps tensio-négatifs et l'on verra si le retour de la T. S. à la normale exerce une heureuse influence sur l'affection en cause.

— soit pour chercher au contraire par une modification artificielle, thérapeutique de la T. S., à déterminer certains phénomènes favorables : par exemple, l'abaissement de la T. S. permettra dans certains états morbides de déclencher la diurèse, ou d'augmenter la coagulabilité sanguine.

Le domaine de l'étude de la T. S. en biologie est donc extrêmement vaste. Même en faisant abstraction complète de toutes les considérations physiques pour se limiter strictement, comme nous le ferons dans tout ce travail, à une étude expérimentale et clinique, les problèmes posés sont tellement nombreux, tellement disparates, les domaines tellement peu explorés encore, que nous nous bornerons

dans bien des cas à poser des jalons, à mentionner simplement des faits fragmentaires, ou à avouer une ignorance totale, du moins jusqu'à présent.

Nous n'avons pu approfondir que quelques points du sujet. Le seul exposé de ces travaux et le bref rappel de ceux de quelques autres auteurs donneront une idée, non seulement des nombreuses voies dans lesquelles les recherches pourraient s'engager mais encore des applications pratiques qui semblent devoir être fournies par l'étude de la T. S. et de ses variations chez les êtres vivants.

CHAPITRE III

DEFINITION ET TECHNIQUES DE MESURE DE LA TENSION SUPERFICIELLE

Il n'entre pas dans notre dessein de donner ici une étude même succincte de la T. S. au point de vue théorique. Tous les livres de physique fourniront sur ce point les explications désirables.

Rappelons simplement que la T. S. est une modification de l'arrangement moléculaire des couches superficielles des liquides qui leur donne des propriétés analogues à celles d'une membrane élastique.

C'est un phénomène de limites, de frontières, qui apparaît aux points de contact d'un liquide avec un autre liquide, un solide ou un gaz. Il n'y a donc pas de T. S. d'un liquide en soi et il sera toujours indispensable de préciser la nature des deux phases en présence, le chiffre de la T. S. pouvant être tout à fait différent pour un liquide donné vis-à-vis de l'eau par exemple, et de l'huile, ou d'une solution albumineuse. Les travaux de Reh binder (138), ceux de son élève Okuneff (132) ont montré par des chiffres précis, les différences énormes de tensio-activité que peut présenter une substance (ils ont employé une solution aqueuse de bleu de trypane) selon qu'elle se trouve à la limite de l'eau et de l'air, ou à la limite de l'eau et

d'une autre phase (benzol, huile d'olives, éther de pétrole).

Ces faits entraînèrent d'importantes conséquences qu'a bien résumées Hercyk (72) : lorsque nous mesurons la T. S. d'une humeur (urine, sang, bile), c'est vis-à-vis de l'air que nous le faisons. Mais rien ne prouve que dans l'organisme, vis-à-vis des limites cellulaires elle se comporte de la même façon. Or il est impossible de mesurer la T. S. des liquides vis-à-vis des cellules. Czapek (46) l'a bien tenté ; en plongeant des tissus végétaux dans des solutions diverses, il a observé une relation entre la T. S. de ces solutions et les phénomènes d'exo-osmose qui se produisaient. Il a supposé un rapport entre la T. S. du plasma et celle des solutions qui déterminaient juste un changement de volume des cellules.

En réalité, Stiles et Jorgensen (158), Lepeschkin (111) ont montré que les valeurs variaient non seulement en fonction de la concentration en molécules tensio-actives des solutions employées, mais aussi en fonction du temps pendant lequel on les laissait agir.

Hercyk fait remarquer d'ailleurs qu'on peut considérer un grand nombre de T. S. toutes différentes, du plasma vis-à-vis de la membrane cellulaire, du noyau, des vacuoles, des mitochondries, etc...

Il est donc bien impossible actuellement de connaître les phénomènes de T. S. au sein des tissus vivants et rien ne prouve lorsqu'on détermine par exemple un abaissement de la T. S. du sang vis-à-vis de l'air qu'il en est de même dans les capillaires des organes.

Krizenecky et Dubska (96) sont arrivés à des conclusions analogues en mesurant la T. S. de divers liquides dans l'huile de paraffine par la méthode d'arrachement. Les variations relatives, cependant, restent les mêmes. Mais cette objection irréfutable, qui frapperait théoriquement de caducité tous les travaux sur la T. S. des humeurs organiques, ne doit pas en pratique empêcher de poursuivre les recherches.

Lorsqu'en liaison indiscutable avec une modification de

T. S. des humeurs vis-à-vis de l'air, on provoque une certain nombre de phénomènes physiologiques constants et bien déterminés, on a beau ne pas être fixé sur ce qui se passe dans les tissus, le fait observé n'en conserve pas moins son intérêt.

L'étude de l'influence de diverses substances sur la T. S. du sang permet, nous le verrons, de prévoir leur action sur l'organisme vivant, et les faits vérifient ces prévisions.

Il y a donc là un terrain qui promet d'être fertile pour l'expérimentation physiologique et médicale sinon pour l'expérimentation physique.

Nous ne pouvons ici faire un exposé complet des théories sur la nature intime de la T. S., mais il nous faut rappeler succinctement l'existence d'une tension dynamique et statique pour examiner quelles méthodes de mesure nous avons choisies.

On admet que la tension de surface est due à une différence de concentration des molécules à la superficie du liquide et dans sa profondeur.

Par exemple, dans une solution tensio-négative il y a plus de molécules en surface qu'au sein du liquide. Mais cette adsorption moléculaire périphérique n'est pas absolument immédiate. Lorsqu'on laisse reposer une solution presque aussitôt l'inégalité de répartition moléculaire se réalise en grande partie, mais si l'on prolonge le repos pendant quelques heures il y a encore des molécules qui montent à la surface si bien que la T. S. baisse encore un peu.

C'est par ce phénomène qu'on explique l'existence d'une T. S. dynamique ⁽¹⁾ mesurée sur les liquides en mouvement et d'une T. S. statique fixe plus basse après quelque temps d'immobilité, toutes les molécules tensio-actives ayant eu le temps de s'adsorber.

Les méthodes de mesure de la T. S. sont nombreuses (ascension dans un tube capillaire, méthodes des bulles d'air,

(1) Les phénomènes dynamiques étant ceux qui correspondent à un conflit de forces et les phénomènes statiques à l'équilibre réalisé.

méthode du poids des gouttes, méthode osmotique). Toutefois, nous nous limiterons à l'exposé des deux procédés que nous avons employés, en les contrôlant l'un par l'autre et qui, du reste, comme on le verra, n'explorent pas des domaines tout à fait semblables : la stalagmométrie et l'arrachement.

La Stalagmométrie

DÉFINITION. — PRINCIPE

C'est une méthode qui mesure la T. S. par le nombre de gouttes contenues dans un volume de liquide donné. On sait en effet que lorsqu'on fait écouler une solution à travers un orifice de compte-gouttes de diamètre déterminé, toutes choses étant égales d'ailleurs, le nombre des gouttes est inversement proportionnel à la T. S. (loi de Tate). C'est que la T. S. (comparée depuis Lipmann à une membrane qui entoure les liquides) assurera la cohésion de gouttes d'autant plus grosses qu'elle sera plus forte. Plus les gouttes sont grosses moins elles sont nombreuses pour un volume donné. Cela explique que par la méthode stalagmométrique les chiffres (exprimés en gouttes) soient d'autant plus élevés que la T. S. est plus basse. On ne s'étonnera donc pas de trouver dans la suite de cet exposé des phrases comme « la T. S. baisse de 100 à 140 gouttes » par exemple.

La stalagmométrie, procédé extrêmement simple au moins en apparence, a depuis longtemps été employée pour la mesure de la T. S.

Il s'agit d'une méthode *semidynamique* : Il est en effet impossible de mesurer la T. S. complètement dynamique, il faudrait pour cela laisser tomber les gouttes avec une vitesse infinie ; pendant la durée de formation de la goutte se produit déjà une baisse de T. S. De plus, ce temps doit être suffisamment long pour que la goutte ait la possibilité d'atteindre son véritable volume et ne se détache pas

de l'appareil prématurément, poussée par les suivantes, ce qui fausserait évidemment tout.

Il est également impossible d'avoir la T. S. complètement statique au stalagmomètre, puisqu'elle exige pour être réalisée plusieurs heures, espace trop long pour que, pratiquement, on puisse le mettre entre la chute de chacune des gouttes du liquide renfermé dans l'appareil.

D'où l'objection des adversaires de la méthode : Le stalagmomètre mesure une valeur qui est située en n'importe quel point de la courbe descendante qui unit la T. S. dynamique à la T. S. statique et non pas une valeur fixe, caractéristique pour un liquide donné.

Les résultats sont différents suivant la vitesse de chute des gouttes.

Il est facile de répondre à cette critique, car il suffit de choisir un rythme de chute toujours le même. Nous avons élu après quelques tâtonnements la vitesse standard de 1 goutte par seconde. La preuve qu'en s'astreignant à une vitesse toujours semblable, on est chaque fois dans les mêmes conditions de mesure, c'est que si l'on compte à plusieurs reprises le nombre de gouttes fournies par un même liquide, on trouve toujours le même chiffre. D'ailleurs la marge est assez grande puisque pour des fréquences situées entre deux gouttes par seconde et une goutte toutes les deux secondes, l'expérience montre que les résultats sont les mêmes.

Afin de nous contrôler, nous nous sommes astreint pour chaque valeur de T. S. à faire trois mesures successives aboutissant au même résultat, avant de la noter.

Mais un autre reproche peut, dans ces conditions, être soulevé : c'est que si on adopte une vitesse de chute semblable pour des liquides différents, ceux-ci n'adsorbent pas leurs molécules avec la même rapidité, donc là encore on risque de mesurer des points de la courbe entre T. S. statique et dynamique qui ne sont pas les mêmes.

En réalité, cette critique a peu d'importance. Elle ne joue pas lorsqu'on mesure des liquides de composition

analogue, différents échantillons de sang par exemple. Elle joue encore moins lorsque c'est le même liquide qu'on mesure mais en en faisant varier la T. S. (par exemple un même sang avant et après l'injection de substances tensionnégatives). Même en prenant le cas le plus défavorable, celui de liquides de nature très dissemblable, le contrôle de la stalagmométrie par la technique d'arrachement montre que les chiffres obtenus sont bien suffisamment corrects en pratique.

Ainsi la méthode stalagmométrique est commode. Elle donne des chiffres toujours semblables dans des circonstances identiques et comparables entre eux, ce qui est la chose essentielle en biologie.

La grande, la vraie objection qu'on peut lui faire c'est l'impossibilité où elle se trouve de mesurer la T. S. statique, seule fixe pour un corps donné. C'est là un très grave défaut au point de vue physique et pour déterminer la constante de T. S. d'un liquide.

C'est parce qu'on mesurait seulement une valeur dynamique que le chiffre donné par nombre d'auteurs pour la T. S. du sang est beaucoup trop élevé.

Mais du point de vue expérimental et médical, les valeurs absolues n'ont pas autant d'importance que la théorie l'exige. Ce qui compte en somme ce sont les sens de variations et l'on peut se contenter de valeurs relatives les unes aux autres. De plus, dans l'organisme les humeurs, et en particulier le sang, sont en mouvement, si bien que les chiffres dynamiques sont peut-être plus proches des conditions biologiques que les chiffres statiques. De fait, nous verrons que l'expérimentation comme la clinique et la pathologie s'accordent avec les données stalagmométriques.

La méthode des gouttes conserve donc tout son intérêt, mais il est bon de la compléter par celle d'arrachement, tant à titre de contrôle que pour avoir les chiffres statiques qui sont également susceptibles de fournir des renseignements utiles.

LES APPAREILS

Les stalagmomètres sont très nombreux et tous dérivés d'un même prototype, la pipette stalagmométrique de Traube.

De multiples facteurs peuvent théoriquement venir fausser les résultats. Kopaczewski (89), par exemple, énumère l'état hygrométrique de l'air, la pression dans l'appareil, la tension de vapeur du liquide mesuré (pour certaines substances volatiles, l'erreur d'évaporation peut être importante), la viscosité, la rigidité, l'élasticité.

En fait, il n'y a guère pratiquement que trois influences qui ne soient pas négligeables :

a) *La température.* — D'après Kopaczewski : 8 degrés de température élèvent la T. S. de l'eau d'une goutte. L'appareil étant gradué à 15°, il faut faire la correction ou plus simplement on peut mesurer successivement la T. S. de l'eau et du liquide examiné à la même température.

b) *La vitesse de chute des gouttes.* — Nous y avons déjà insisté. Répétons qu'une goutte par seconde est une bonne vitesse.

c) *La propreté absolue de l'appareil.* — C'est de beaucoup le facteur le plus important.

Une trace de protéines, ou de matières grasses suffit à changer d'une façon considérable les résultats de la mesure. L'eau passe facilement de 100 à 130 pour une impureté microscopique.

D'où la nécessité après chaque mesure de laver l'appareil. On évitera dans ce nettoyage les corps tensio-négatifs (alcool, éther) qui fausseraient encore plus les choses (au moins si on n'a pas le temps de les laisser évaporer complètement), et on emploiera de préférence l'ammoniaque ou le mélange sulfochromique.

Entre chaque expérience, il faut faire un témoin d'eau distillée qui doit donner toujours le même chiffre si le stalagmomètre est propre.

Ces précautions prises, la T. S. sera donnée par la formule classique :

$$Td = \frac{N \text{ (nombre de gouttes d'un volume d'eau)}}{N' \text{ (nombre de gouttes du même volume du liquide)}} \times d \text{ (densité du liquide)}$$

et pour avoir le chiffre exprimé en dynes-centimètres qui sont l'unité couramment employée dans la mesure de la T. S., il suffira de multiplier le chiffre obtenu à l'aide de cette formule par 73, la T. S. de l'eau pure à 15° étant de 73 dynes.

Pour nos recherches nous avons fait construire avec MM. Clerc, Paris et P.-N. Deschamps (35), une pipette réduite à la plus extrême simplicité : Il s'agit d'un cylindre de verre de 5 cc. gradué en 1/10 de cc. pour vérifier que les différentes fractions du liquide mesuré donnent bien le même nombre de gouttes. En haut, cette pipette est munie d'un robinet. En bas l'orifice d'écoulement est constitué par un tube capillaire dont le diamètre externe mesure 3 millimètres et le diamètre interne 1/2 millimètre. C'est là la partie vitale de l'appareil : Il faut un calibre parfait sinon les chiffres les plus fantaisistes seront obtenus. De même, si cet orifice inférieur est ébréché, la pipette devient inutilisable.

L'appareil, absolument propre et sec, est rempli d'eau par aspiration jusqu'au trait supérieur d'affleurement, c'est-à-dire qu'il contient exactement 5 cc. d'eau. Après avoir essuyé l'extrémité inférieure, on laisse le liquide s'écouler goutte à goutte en assurant une vitesse de chute de une goutte par seconde, soit au moyen d'une pression graduée de la pulpe de l'index sur l'extrémité supérieure (c'est le plus simple et le meilleur), soit en adaptant à cette extrémité un tuyau de caoutchouc sur lequel on serre plus ou moins une vis.

On compte le nombre de gouttes dans les 5 cc. en s'assurant que chacun des cc. donne bien le même chiffre. Il suffit ensuite de recommencer la même manœuvre avec le liquide à étudier pour calculer la T. S. suivant la formule que nous avons vue.

En général, d'ailleurs, comme toutes les solutions expérimentées avaient à peu près la densité de l'eau, nous nous bornerons à exprimer la T. S. par le nombre de gouttes que donnent 5 cc. du corps considéré.

Ainsi la T. S. de l'eau est de 100, celle de la solution aqueuse

saturée d'alcool octylique (dont la densité est celle de l'eau puisque son titre est de 1/100.000) est de 250, etc...

Cette méthode est d'une simplicité parfaite. Elle n'exige qu'un appareillage insignifiant, pas plus compliqué qu'un uréomètre.

Appliquée à des liquides qui ne sont pas excessivement volatils⁽¹⁾, elle donne des indications très constantes et fidèles.

Elle est exacte pour l'eau, comme pour les solutions pures, comme pour le sang, chez le chien, comme chez l'homme. Elle varie toujours dans les mêmes cas et nous verrons combien ses résultats sont conformes à l'expérimentation et à la clinique.

Sa sensibilité est de 1 %, c'est-à-dire que pour l'eau distillée (ou le sang) à des mesures successives, on a droit à des différences en plus ou en moins d'une 1/2 goutte. Toute variation plus grande doit faire recommencer le compte.

Nous verrons plus loin les chiffres trouvés pour le sang et l'intérêt fondamental qu'il y a à mesurer la T. S. du plasma ou du sang total plutôt que celle du sérum, sous peine de laisser échapper les différences pathologiques.

Quoiqu'incapable de fournir la T. S. statique, et bien que moins précise que les méthodes d'arrachement, la méthode des gouttes par sa simplicité technique, l'approximation bien suffisante en général de ses résultats et la fidélité avec laquelle elle reflète les modifications biologiques, est la méthode clinique par excellence d'exploration de la T. S.

Les procédés d'arrachement

Ils mesurent la T. S. par la force nécessaire pour arracher de la surface du liquide un corps quelconque (anneau,

(1) Si l'on voulait mesurer des liquides très volatils, il suffirait de faire tomber les gouttes dans une atmosphère saturée du corps à étudier (par exemple en enfonçant la partie inférieure de la pipette dans le bouchon percé d'une fiole à vide contenant déjà de ce corps).

étrier, lame métallique). Il faut que ce corps soit très mince et posé perpendiculairement sur la surface du liquide; dans ces conditions, le chiffre obtenu dépend de la longueur de l'objet arraché et de la T. S. du liquide étudié.

L'arrachement peut être provoqué par la torsion d'un fil et on observe l'angle dont le fil a tourné (Lecomte du Nouy) — ou bien on accroche l'objet arraché à une balance et on lit directement le poids qui équilibrerait la T. S. (Goiffon).

Les causes d'erreurs théoriques (pression atmosphérique, état hygrométrique) sont absolument négligeables.

La méthode est d'une fidélité et d'une précision extrême; pour un liquide en état de stabilité moléculaire toutes les mesures retrouvent le même chiffre à 1/10 de dyne près.

C'est le procédé de choix pour l'étude de la T. S. *statique*; on peut laisser le liquide au repos dans un verre de montre aussi longtemps qu'il est nécessaire, et attendre que la T. S. ait complètement fini de baisser. On obtient ainsi une valeur minima fixe qui est vraiment une constante physique (sinon physiologique) pour une substance donnée.

Par contre, la recherche de la T. S. *dynamique* est bien plus délicate; il faut autant que possible agiter constamment le liquide jusqu'à l'instant qui précède immédiatement l'arrachement, ce qui n'est pas facile. Il faut tâcher d'opérer toujours dans les mêmes conditions de temps pour avoir des chiffres comparables. De plus, la mesure doit être faite peu après la préparation de la solution à étudier, ou la prise de sang. Si, en effet, après avoir laissé reposer le liquide pendant assez longtemps, on l'agite à nouveau on n'obtient plus le chiffre tout à fait dynamique, et si on recommence plusieurs fois cette manœuvre on finit par demeurer à une valeur fixe qui ne varie plus par agitation.

La méthode d'arrachement ne semble donc pas plus parfaite que la stalagmométrie; elle nécessite des appareils

compliqués et coûteux. Par contre, pour la T. S. statique, elle est d'une précision extrême et elle peut seule explorer un domaine important en pathologie, celui de la différence entre tension statique et dynamique et de la vitesse de chute de la T. S. en fonction du temps.

Aussi dans le cours de nos recherches, avons-nous utilisé constamment, en les contrôlant l'un par l'autre, deux appareils d'arrachement : celui de Lecomte du Nouy et celui de Goiffon.

Nous rappelons pour mémoire le fonctionnement de ces appareils :

Appareil de Lecomte du Nouy.

L'objet arraché est un anneau ou plutôt un étrier de platine. Le liquide à mesurer est fixe. Il repose dans un verre de montre sur un support. L'anneau qui trempe dans le liquide est soulevé par la torsion d'un fil avec lequel le solidarise un bras de levier. Au moment où l'anneau se sépare de la solution, il suffit de lire sur un cadran étalonné d'avance l'angle dont a dû tourner le fil pour obtenir directement le chiffre de la T. S.

La torsion du fil peut être déterminée à la main, ou à l'aide d'un moteur électrique et dans ce dernier cas, l'arrachement entraîne l'interruption automatique du courant.

Divers systèmes dont la description importe peu permettent de régler la tension du fil, l'horizontalité du bras de levier, la vitesse du moteur, etc...

La grosse cause d'erreur là encore réside dans la malpropreté du matériel. L'étrier de platine doit être lavé et porté au rouge entre chaque mesure. Les verres de montre employés doivent être bouillis dans le mélange sulfochromique, puis soigneusement lavés et essuyés. Il faut éviter d'en toucher l'intérieur avec le doigt. Enfin, il faut s'assurer que le liquide étudié mouille bien le verre de montre, ce qu'on reconnaît au contour parfaitement circulaire qu'il doit présenter et ce qu'on obtient en flambant rapidement au bec Bunsen l'intérieur du verre de montre qu'on laisse refroidir ensuite (Lecomte du Nouy).

Pour éviter l'erreur de verrerie, une bonne technique est de prendre chaque fois la T. S. de l'eau, puis de jeter celle-ci, et dans le même verre de montre, de mesurer la solution à explorer.

Moyennant ces précautions simples, l'appareil est d'une précision extraordinaire, 1/10 de dyne au-dessous de la T. S. d'arra-

chement, l'anneau reste accroché indéfiniment au liquide ; dès qu'on augmente la torsion du fil d'un angle correspondant au $1/10$ de dyne manquant, l'arrachement se produit.

Il faut vérifier l'étalonnage de l'appareil à vide et avec un poids donné pour s'assurer que les chiffres portés sur le cadran correspondent bien à la réalité. Souvent il sera plus simple (en se guidant sur la valeur de H_2O) d'établir la constante de son appareil. De plus, il y a de petites différences dans les résultats suivant que pendant la mesure on assure l'horizontalité du levier qui porte l'anneau ou non. Dans ce dernier cas, les valeurs obtenues sont plus élevées, les variations restant évidemment les mêmes. Elles présentent une erreur systématique de trois dynes en trop environ (les chiffres que nous donnons plus loin sont affectés de cette erreur).

L'appareil de Goiffon.

D'une manœuvre à peine moins facile, a l'avantage de donner une mesure directe de la T. S. C'est avec lui que nous avons fait la plupart de nos recherches.

On accroche à une balance micromagnétique, à la place du plateau de la balance, une petite lame de platine mince, longue de 1 cm.

Le liquide à étudier est contenu dans un verre de montre posé sur un support mobilisable verticalement à l'aide d'une crémaillère. Cette fois donc l'appareil est fixe et le verre de montre est mobile. On abaisse doucement et graduellement celui-ci et on lit le chiffre pour lequel l'arrachement se produit. La différence avec le chiffre à vide doit être divisée par 2 pour avoir la T. S. en milligrammes-centimètres. En effet, la lame de platine ayant 1 cm. de long et une épaisseur négligeable, l'action de surface s'exerce sur les côtés, soit 2 centimètres. Si on veut le chiffre en dynes-centimètres, il suffit de multiplier la valeur en milligrammes, par 0,96. La lecture est très aisée parce qu'il existe juste avant l'arrachement un petit moment où les chiffres lus sur la graduation de la balance se stabilisent (alors qu'auparavant à mesure qu'on éloignait le verre de montre ils montaient progressivement).

Par ce procédé donc, on mesure directement comme un poids, la T. S. sans aucun intermédiaire.

Les précautions à prendre sont les mêmes qu'avec la méthode précédente.

Nettoyage et flambage de la lame de platine entre chaque mesure ; propreté parfaite et bon mouillage des verres de montre.

Si la graduation de la balance est exacte, ce qu'on reconnaît facilement en l'éprouvant avec des poids, il n'y a pas de cons-

tante de l'appareil. Nous avons toujours trouvé pour H_2O , suivant la température des valeurs échelonnées entre 73 d. 5 et 75 d. 5.

La sensibilité, moindre que pour le Lecomte du Nouy est encore très grande puisqu'on peut admettre que les résultats sont exacts à $1/4$ de dyne près.

Les appareils de Lecomte du Nouy et de Goiffon donnent des chiffres un peu différents en valeur absolue (plus élevés de 3 ou 4 dynes pour le Lecomte du Nouy pour la raison que nous avons vue), mais qui varient dans le même sens.

Pour l'eau et les solutions simples, nous avons obtenu les mêmes résultats par la stalagmométrie et l'arrachement, le compte-gouttes se montrant toutefois moins sensible pour les petites différences et tendant à exagérer au contraire les grandes modifications de T. S. Ainsi, par exemple, la solution aqueuse d'octanol donne 250 gouttes à notre pipette (l'eau étant 100), au Goiffon elle a 43 dynes (l'eau étant 73 d. 5).

Il n'en est pas de même pour le sang. Il existe à ce point de vue une divergence fondamentale entre l'arrachement et les autres méthodes et nous verrons plus loin que c'est la raison des variations entre les chiffres publiés par les différents auteurs.

Alors que la stalagmométrie confirme les analogies du sang et de l'eau, en ce qui concerne leur T. S., la méthode d'arrachement fournit des valeurs toutes autres. Il ne s'agit pas là d'erreurs d'expériences dues à la malpropreté de l'appareil, ou de la verrerie. Nous y avons veillé avec soin et d'ailleurs le nombre des mesures, leur concordance et de nombreux témoins d'eau permettent de rejeter cette critique.

On ne saurait non plus incriminer le mauvais fonctionnement d'un appareil particulier, ni le procédé de mesure de la T. S. Personne n'a jamais contesté la valeur de l'appareil de Lecomte du Nouy, et d'ailleurs le fait que la balance de Goiffon amène aux mêmes conclusions, prouve qu'il s'agit bien des chiffres exacts dus à la méthode elle-même. Ils ont été retrouvés par tous les expérimentateurs

qui ont usé de la méthode d'arrachement. Les anticoagulants, comme l'avait déjà constaté Zunz, ne changent pas la T. S. sanguine (171).

Plus de 600 mesures de sangs totaux ou de plasmas fluorés ou oxalatés ou de sérums nous amènent à considérer comme normaux des chiffres bien plus bas que ceux qui sont classiques.

La T. S. dynamique est assez variable suivant la vitesse avec laquelle on fait la mesure.

Pour le plasma les valeurs normales extrêmes peuvent être considérées :

— au Lecomte du Nouy (notre appareil donnant des chiffres très élevés même pour l'eau 78 à 79 dynes) : de 57 à 63 dynes.

— au Goiffon, de 52 à 56 dynes.

Pour le sérum, suivant les cas, il faut compter 1 à 4 dynes en moins :

La T. S. statique est bien plus fixe parce que sa mesure est bien plus exacte. On trouve normalement :

Plasma :

— au Lecomte du Nouy : 55 à peu près avec quelques rares écarts possibles entre 53,5 et 57,5.

— au Goiffon : 50 dynes (écarts entre 49,5 et 50,5), donc très faibles.

Sérum :

— au Lecomte du Nouy : 53 (quelques écarts entre 52,5 et 55,5).

— au Goiffon : 49 dynes (rares écarts jusqu'à 50).

Cette divergence de la stalagmométrie et de la méthode d'arrachement, les diverses causes d'erreur étant éliminées, montre la complexité de la notion de T. S. et l'intérêt de compléter les unes par les autres des techniques qui n'explorent pas tout à fait le même domaine.

Si l'on pouvait vraiment mesurer par arrachement la T. S. dynamique, il serait possible qu'on obtienne celle de l'eau, mais les molécules du sang s'adsorbent tellement

vite que presque tout de suite on arrive à des valeurs bien plus basses.

On peut admettre encore avec Homès l'existence de 2 phénomènes successifs, l'un instantané, dont la nature dépend du corps mesuré, l'autre lent d'adsorption moléculaire (177).

Du reste, les deux méthodes ne diffèrent pas seulement dans les nombres absolus, fait plus grave, le sens même des variations peut n'être pas identique. Dognon signale le fait pour l'oléate de Na (50). Nous en trouverons les exemples dans les solutions d'alcools. Il s'agit d'ailleurs de différences assez faibles.

Il y a donc intérêt et même nécessité à employer plusieurs méthodes et il ne faut attacher d'attention qu'aux modifications nettes et importantes. Mieux vaudrait évaluer dans tous les cas aussi bien la T. S. statique que la T. S. dynamique.

L'écart entre T. S. dynamique et statique est très utile à explorer. Normalement de 5 ou 6 dynes, il s'abaisse dans certaines conditions pathologiques ou expérimentales. C'est toujours la T. S. dynamique qui est la plus variable. Ainsi Lecomte du Nouy (106) a constaté une augmentation de cet écart (ou T. S. différentielle) dans le sérum au treizième jour chez un animal sensibilisé à une substance quelconque, fait observé aussi par Madsen et Jorgensen (120), Fischer (55); une diminution de la T. S. différentielle est trouvée bien plus fréquemment dans des cas expérimentaux ou pathologiques que nous verrons.

Enfin, une dernière connaissance intéressante est celle de la vitesse avec laquelle la T. S. statique est atteinte.

Normalement, la T. S. du sérum continue à baisser pendant plusieurs heures de repos. Dans certains cas pathologiques (ictères), la chute définitive est réalisée au bout de quelques minutes. La dilution du sang *in vitro* a la même influence.

La divergence entre les procédés de mesure de la T. S. nous prouve bien que ce ne sont pas des chiffres absolus

que nous obtenons et qu'il faut surtout donner de la valeur aux modifications notables d'un même sang, ou d'un même liquide sous des influences expérimentales, la mesure étant faite par la même technique.

DEUXIÈME PARTIE

LA TENSION SUPERFICIELLE PHYSIOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

LES VALEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA T. S.

Il ne saurait s'agir, nous l'avons vu, des valeurs vraies de la T. S. tissulaire et on n'explore en pratique que la T. S. des diverses humeurs vis-à-vis de l'air.

LE SANG a été l'objet de nombreuses discussions pour ce qui est de la valeur de sa T. S.

— *Le sérum* surtout a été étudié :

a) *La stalagmométrie* a donné à différents auteurs les chiffres moyens suivants :

Carvalho et Dos Santos : 69 d. 6 à 72 d. 6 (28).

Kopaczewski : 67 d. 6 à 67 d. 8 (92).

Iscovesco (chez le cheval) : 73 d. environ (80).

Morgan et Woodward : 45 d. 4 (mais ce chiffre bas tient à la méthode particulière des auteurs) (125).

Bardier et Cluzet : T. S. un peu plus basse que l'eau : 67 d. (7).

Buffa (chez le chien) : 67 d. (22).

Zunz : 69 à 70 dynes (177).

Tout le monde est donc d'accord : le sérum a une T. S. un peu plus basse que celle de l'eau, échelonnée de 67 à 72 dynes, cette légère différence étant probablement en rapport avec celle des vitesses de chute des gouttes.

Notre pipette spéciale nous a fourni des résultats identiques, le sérum normal donne 102 gouttes pour 5 cc. ($H^2O=100$), soit 72 dynes environ (35).

b) *Mais par l'arrachement* on obtient des chiffres tout autres :

Peu d'auteurs ont utilisé ce procédé et souvent ils ne disent pas s'il s'agit de T. S. dynamique ou statique. Voici quelques exemples :

Benhamou et Béguet : 53 à 57 dynes cm. après 45' de repos (13).

Chopra et Chandhuri : 60 dynes (eau=77) (31).

Brinkman et Szent-Gyorgi : 52 dynes (18).

Nous avons déjà exposé nos chiffres et leur marge de variations.

Rappelons les valeurs moyennes que nous avons obtenues :

— dynamique : méthode de Lecomte du Nouy : 55 à 51 dynes ;

méthode de Goiffon : 51 à 54 dynes.

— statique : Lecomte du Nouy : 53 dynes.

méthode de Goiffon : 49 dynes.

— *Le plasma* a été bien moins exploré et la plupart des expérimentateurs se bornent à lui attribuer une valeur un peu plus élevée qu'au sérum. Ce fait qui est exact pour les plasmas normaux l'est beaucoup moins, nous le verrons, en cas de maladie. C'est justement le plasma qui reflète le mieux, à notre avis, les variations pathologiques de la T. S. et il y a un intérêt majeur à le choisir comme objet d'étude, particulièrement lorsqu'on emploie la stalagmométrie.

Zunz, par cette dernière méthode, indique 72 d. 8 comme T. S. plasmatique (177).

Cosmovici, 68 à 74 dynes suivant l'espèce animale (43).

Notre pipette donne 100 gouttes (c'est-à-dire la T. S. de l'eau 73,5), mais 99 ou même 98 gouttes peuvent encore être considérées comme des chiffres normaux.

Quant à l'arrachement il fournit des valeurs bien plus basses. Nous avons obtenu :

— dynamique : Lecomte du Nouy : 57 à 63 dynes ;

Goiffon : 52 à 56 dynes.

— statique : Lecomte du Nouy: 55 dynes ;

Goiffon : 50 dynes.

Cette T. S., du moment qu'on précise la méthode et l'appareil de mesure, est tout à fait stable et se prête à des études comparatives particulièrement avec l'appareil de Goiffon qui est préférable pour le sang.

— *Les variations physiologiques* de la T. S., en effet, sont extrêmement faibles.

Les repas semblent avoir une influence très minime et les différences signalées par divers auteurs n'excèdent guère les inégalités de technique. Adiersberg et Singer (1) n'ont trouvé que des changements infimes. Cosmovici (43) accuse l'alimentation protéique d'amener une baisse de T. S. pendant la digestion. Benhamou et Béguet (3) ont tenté une étude un peu plus systématique du sujet mais elle porte sur un très petit nombre de cas. Les différences sont d'ailleurs réduites, il est vrai qu'il ne s'agit que du sérum et après 2 heures 1/2 de repos. Les mesures sont faites avec l'appareil de Lecomte du Nouy. Ces auteurs donnent les chiffres suivants (14) :

		lait 300 gr.	viande 250 gr.	H ₂ O 300gr.
avant	.	57,36	53,77	54,49
après	20'	55,20	51,62	54,49
après	40'	55,40	52,34	55,92
après	60'	56,04	52,34	55,20
après	80'	57,76	53,05	56,44
après	100'	58,20	53,77	55,20
après	120'	58,20	53,77	

Seul Beckmann (12) avec la méthode d'arrachement prétend qu'il existe de profondes variations alimentaires de la T. S. et il en tire l'étrange conclusion qu'une grandeur aussi variable ne peut avoir d'intérêt (comme s'il n'en était pas de même de l'urée, des lipoides du sucre, etc...).

Nous-même avons constaté quelquefois au stalagmomètre des baisses de T. S. de 3 ou 4 gouttes après un repas de pain et de lait. Par contre, au cours de 10 épreuves d'hyperglycémie provoquée malgré des modifications notables du sucre sanguin (trois fois il s'agissait de diabétiques), la T. S. n'a pas bougé.

Nous n'avons pas poursuivi la question parce qu'en pratique il suffit pour se mettre à l'abri des causes d'erreur de faire la prise de sang le matin, le malade étant à jeun.

Le jeûne en effet à supposer même, ce qui est incertain, qu'il retentisse sur la T. S. sanguine, doit pour avoir une influence être très prolongé. Pour Polanyi (135) l'inanition augmente la T. S. du sang. Pour Cosmovici (45) il n'y a aucune différence.

Une étude méthodique du sujet devrait tenir grand compte de la nature des aliments ingérés : il est bien probable par exemple que l'ingestion d'alcool en quantité importante amène une chute de T. S. puisque l'injection de ce corps entraîne cette conséquence (peut-être même le fait pourrait-il avoir un intérêt diagnostique au cours de certains comas).

Il est à prévoir aussi que la digestion des lipides doit être plus tensio-négative que celle des hydrates de carbone. Mais ce sont là de simples hypothèses qui nécessiteraient des confirmations expérimentales.

En attendant, il sera prudent de n'examiner la T. S. du sang que loin des repas (comme on le fait pour l'azotémie, la glycémie, etc...).

L'homme et la femme ont la même T. S.

L'âge aurait une influence ; T. S. croissante jusqu'à 35 ans, décroissante ensuite pour Tomanek (162), Saitschenko (144), mais comme les différences indiquées sont de 1/2 à 1 dyne, sans qu'on sache s'il s'agit de T. S. statique ou dynamique, elles sont bien peu convaincantes. D'ailleurs Saner (145) n'a trouvé aucune modification avec l'âge.

Enfin, signalons pour être complet, que d'après certains auteurs, la *menstruation* et surtout la *grossesse* près du terme auraient un effet tensio-négatif (Tadokoro (160), Lederer (110), Soloviev (154) Eufinger (52).

En somme, on voit qu'il existe vraiment des valeurs physiologiques de la T. S. du sang, variables dans des limites bien déterminées.

La lecture rapide des résultats rapportés par divers auteurs a dérouté beaucoup de chercheurs à cause de la grande différence des chiffres observés. En réalité, cela tient aux méthodes qu'ils ont employées et l'on ne saurait trop insister sur l'intérêt qu'il y a, dans une publication sur la T. S. à indiquer en détail la technique utilisée et en particulier, s'il s'agit de stalagmométrie, la vitesse de chute des gouttes, s'il s'agit d'arrachement l'appareil et la nature dynamique ou statique du chiffre fourni.

Mais quelle est la vraie T. S., celle de la stalagmométrie

ou celle de l'arrachement ? — Rien ne permet de le dire. Les procédés d'arrachement sont plus précis que les compte-gouttes ; cela ne veut pas dire qu'ils soient plus près de la réalité biologique. Il est bien probable qu'aucune des deux méthodes ne donnent de chiffres véritables dans l'absolu. Il n'y a pas de T. S. absolue puisqu'elle change dans le temps, selon les phases en présence, etc.

Mais il y a des T. S. comparables et c'est ce qui importe en biologie puisqu'on peut ainsi en explorer les variations expérimentales, pathologiques ou thérapeutiques.

Nous n'avons eu en vue dans ce chapitre que la valeur de la T. S. du sang parce que c'est seulement elle qui a servi de base au travail expérimental et clinique qui va être exposé dans les pages suivantes.

Mais on peut explorer bien d'autres humeurs.

LA T. S. DES URINES a donné lieu à d'innombrables travaux dont l'exposé nous mènerait trop loin. Tout le monde sait que la T. S. des urines, normalement déjà plus basse que celle du sang, est très diminuée dans l'ictère par les sels biliaires, fait qu'utilise la réaction de Hay à la fleur de soufre pour reconnaître la cholurie saline.

Bechhold (11), Schemensky (147) ont trouvé aussi un abaissement moins marqué dans les infections, la tuberculose, le cancer, etc... Il y aurait dans chaque maladie des substances spéciales ou stalagmones, de nature très variable (sels biliaires, albumines, peptones, etc...) qui abaisseraient la T. S. de l'urine.

LA T. S. DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN est mal connue. Des recherches systématiques nous ont montré une divergence de la stalagmométrie et de la méthode d'arrachement analogue à celle trouvée pour le sang. Nous avons commencé à explorer ses modifications pathologiques qui s'avèrent intéressantes. L'existence des réactions de flocculation (comme celle au benjoin colloïdal) fait prévoir d'ailleurs la possibilité de variations de la T. S. sous-arachnoïdienne au cours des maladies nerveuses.

LA T. S. DES ÉPANCHEMENTS PLEURAUX, PÉRITONÉAUX, etc..., est à explorer aussi et nous en avons abordé l'étude. Mais sur tous ces points, nous disposons d'un nombre d'observations trop restreint pour le moment pour nous permettre d'en parler ici. Disons simplement que la T. S. des pleurésies néoplasiques est particulièrement basse et que ce fait nous semble d'ores et déjà pouvoir présenter un certain intérêt diagnostique.

CHAPITRE II

ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA TENSION SUPERFICIELLE

Généralités

On ne peut que soupçonner le rôle considérable que doit jouer la T. S. dans tous les phénomènes de la vie : échanges au niveau des protoplasmes, filtrations dans les tissus glandulaires et surtout, le parenchyme rénal; d'où une action secondaire à prévoir sur la circulation, influence sur les terminaisons nerveuses, etc..

En réalité, l'impossibilité où nous sommes encore de mesurer la T. S. tissulaire ne nous permet pas d'investigation directe dans tous ces domaines.

Mais il reste une possibilité indirecte de recherche : elle consiste à changer la tension superficielle du milieu intérieur, du sang et à voir les effets physiologiques qui se produisent.

Si dans ces conditions des phénomènes toujours les mêmes et parallèles à l'action sur la T. S. apparaissent, on sera en droit d'admettre une liaison entre les deux ordres de modifications. On pourrait objecter, comme on l'a fait à de nombreux travaux sur l'influence de la T. S. (sur les microbes par exemple, ou la croissance), qu'il ne s'agit pas d'un phénomène *physique* dû aux changements dans la

tensio-activité du sang, mais bien d'un phénomène *chimique* lié seulement à la nature du produit qu'on injecte. Celui-ci peut être en effet toxique ou excitant de certaines fonctions, ou actif en un mot chimiquement par lui-même à de faibles doses.

Pour écarter cette critique, nous nous sommes adressé à des corps très nombreux, très variés, de nature et de composition chimique absolument dissemblables, et qui n'avaient entre eux qu'un seul point commun, leur tensio-activité. Or toutes ces substances possédaient (avec de légères différences individuelles) un ensemble de propriétés analogues, une influence sur la tension artérielle, la diurèse, la coagulation du sang, le système neuro-végétatif, la sédimentation globulaire, d'une constance vraiment impressionnante.

Ces effets sur des fonctions aussi diverses, retrouvées d'une façon toujours la même avec des corps qui n'ont entre eux d'autre ressemblance que d'abaisser la tension superficielle, ne nous semblent pas permettre de douter que celle-ci ait joué un rôle dans les phénomènes observés.

Mais on ne peut en conclure que les effets soient dus immédiatement et uniquement à l'action tensio-négative. Nous ignorons tout des perturbations qu'amène un abaissement de la T. S. du sang. On peut supposer que c'est cet abaissement qui agit par lui-même. Mais on peut penser aussi bien qu'il permet seulement la mise en liberté de substances qui seraient, elles, directement actives ; ou bien encore qu'il provoque des modifications physiques (dans les charges électriques ou électro-capillaires des cellules par exemple) qui seraient les vraies responsables des faits constatés.

Il faut bien reconnaître donc que le mécanisme intime des réactions de l'organisme aux modifications de T. S. nous échappe. Il n'en est pas moins intéressant de savoir que ces réactions existent, de les étudier et d'en tirer des déductions pathologiques et thérapeutiques dont nous verrons toute l'importance.

Etude des effets physiologiques des substances tensio-négatives

Toutes ces recherches ont été faites, sous la direction de M. le Professeur Clerc, et en collaboration avec M. R. Paris.

Parmi les nombreuses substances expérimentées, il en est une, l'alcool octylique primaire, à laquelle nous nous sommes attaché spécialement à cause de son activité à très faible dose, de sa très forte tensio-négativité, de sa médiocre nocivité qui donne une grande marge de sûreté dans l'utilisation du médicament. Toutes ces considérations justifiaient l'emploi de l'octanol en thérapeutique humaine. Mais avant de l'administrer chez l'homme, il était indispensable de faire une étude la plus complète possible de sa toxicité et de ses effets.

Nous allons donc commencer par décrire en bloc les propriétés de l'octanol qui est comme le prototype des substances tensio-négatives au point de vue physiologique (sans préjudice de ses propriétés chimiques spéciales). Puis nous exposerons plus brièvement l'action des autres corps étudiés, action d'ailleurs à peu près semblable à celle de l'alcool octylique, aux doses et à l'intensité près.

L'alcool octylique primaire

GÉNÉRALITÉS

Pour étudier d'une façon valable les effets physiologiques de l'octanol, la première condition est de s'adresser à un corps parfaitement pur. Des traces infinitésimales d'impuretés suffisent, comme nous le verrons, à fausser tous les résultats. Or les alcools du commerce sont toujours mélangés de nombreux autres composés (alcools secondaires, aldéhydes, cétones, éthers d'octyle). Même ramenés à la pureté ils se conservent mal et s'oxydent en vieillissant. Il sera donc indispensable de vérifier soigneusement les caractéristiques physiques et chimiques de

l'octanol que l'on emploie et de surveiller ensuite sa conservation, soit en mesurant la température de distillation du corps pur, soit plus commodément en s'assurant que ses solutions n'acquièrent pas une réaction acide et surtout gardent leur tension superficielle extrêmement basse. La tension superficielle des solutions d'octanol est un témoin très fidèle de leur état physico-chimique. Il suffit d'un compte-gouttes pour la connaître. Rien n'est donc plus simple que de savoir à tout moment la valeur de sa provision d'octanol et c'est indispensable pour s'épargner des déboires en expérimentation et des incidents en clinique.

L'octanol primaire est l'alcool primaire en C⁸ :

$\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, ou C⁸H¹⁷OH. C'est donc un corps en chaîne droite, non cyclique et dépourvu de doubles liaisons ou de chaînes latérales. Ces conditions chimiques nous ont paru favoriser les effets sur la tension superficielle et les diverses fonctions physiologiques et atténuer la toxicité.

L'absence d'isomères permet d'avoir un composé bien défini toujours semblable à lui-même.

La règle de Traube qui veut que la tensio-activité dans une même famille chimique aille croissant en progression géométrique avec le nombre des groupements CH² incitait à employer un alcool aussi élevé que possible (tout en restant en chaîne droite).

Or l'alcool en C⁸ est le dernier qui ait quelque solubilité dans l'eau (encore est-elle très faible).

Les alcools plus élevés sont pâteux, insolubles dans l'eau. Ils ont une activité chimique très réduite et se comportent comme de véritables paraffines. De plus, il est très difficile de se les procurer en quantités appréciables. Enfin, tous les autres corps que nous passerons en revue plus loin, et même des corps très voisins de l'octanol, comme les alcools hexyliques, heptyliques ou les alcools octyliques secondaires se sont montrés moins actifs et plus toxiques que lui.

C'est donc bien à l'alcool primaire en C⁸ qu'il est ration-

nel de s'adresser pour déterminer des modifications de la tension superficielle.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Pur, l'octanol primaire est un corps de *consistance* huileuse.

— Il est *incolore* et lorsqu'il présente une teinte jaunâtre, celle-ci est due à la présence d'impuretés.

— L'*odeur* de l'octanol est très spéciale, entêtante, tenace. Elle devient plus désagréable encore lorsque le corps s'oxyde, de sorte qu'un manipulateur expérimenté peut reconnaître une altération à la seule odeur du flacon.

— Sa *densité* est de 0,83. Il flotte donc sur l'eau, propriété qui est utilisée en pratique dans la préparation des solutions aqueuses.

— Sa *température de distillation* est de 190° et la meilleure façon d'avoir un corps pur est la méthode des distillations répétées à cette température.

— Il *donne XLV gouttes au gramme* au compte-gouttes officinal. Ce produit qui est peut-être le plus tensio-négatif de tous les corps chimiques n'a donc pas par lui-même une tension superficielle très faible. Seule la dilution fait apparaître sa tensio-activité. C'est d'ailleurs un fait très général et signalé de longue date. Mais il est important à connaître, comme le fait remarquer Hercyk, parce qu'il montre bien qu'il est impossible de juger de la tensio-activité d'un corps par sa T. S. ou même par celle de ses solutions concentrées. Ce n'est qu'en déterminant l'abaissement de T. S. pour des solutions de plus en plus diluées qu'on peut se faire une idée du pouvoir sur la T. S.

— La *solubilité* de l'octanol domine son emploi en pratique. Il est soluble en toutes proportions dans l'huile d'olives, l'acétone, l'éther. Il est également parfaitement miscible avec les autres alcools purs.

En pratique, c'est l'alcool éthylique qu'on emploie comme solvant en physiologie.

Jusqu'à 90° la solubilité est totale ; à mesure qu'on ajou-

te de l'eau, elle diminue. Dans l'éthanol à 33 % (concentration standard que nous avons employée pour nos expériences), le coefficient de dissolution de l'octanol est seulement de 1/500 à 15°.

Dans l'eau pure enfin, la solubilité déterminée par saturation n'est que de 1/100.000 environ à 15°, croissant avec la température.

Malgré les doses infinitésimales de corps existantes, les propriétés de ces solutions sont bien caractéristiques. Que ce soit la solution aqueuse ou la solution alcoolique, elles doivent être limpides et incolores. On les prépare en laissant tomber un peu d'octanol dans de l'eau, ou de l'éthanol à 33 %. On agite. L'octanol divisé en petites bulles rend la solution trouble. Puis, comme il est très peu soluble, l'excès remonte à la surface, et s'y rassemble sous forme de gouttelettes huileuses. Le reste du liquide est tout à fait clair. Pour l'employer il suffit de filtrer, l'octanol non dissout reste sur le filtre, ou plus simplement d'aspirer dans le fond du flacon avec une longue aiguille pour éviter d'injecter du corps pur.

La solution est limpide non seulement à l'œil, mais même à l'ultramicroscope donc optiquement vide, il ne s'agit par conséquent pas d'une suspension colloïdale dont l'injection pourrait déterminer un choc. Physiologiquement d'ailleurs nous verrons combien l'action de l'octanol est différente d'un phénomène de choc.

— Le caractère le plus important de ces solutions, c'est leur *T. S. extrêmement basse*. Une bonne solution aqueuse d'octanol doit donner à notre compte-gouttes pour 5 cc., 230 à 250 gouttes à 20°, l'eau donnant 100.

Par la méthode d'arrachement voici la *T. S.* de quelques solutions (elle peut varier de 2 à 3 dynes suivant la température et la pureté du corps, il faut toujours filtrer avant de faire la mesure) :

— Solution saturée dans l'eau (titre 1/100.000) :

43 d. 2 (au Goiffon).

44 d. (au Lecomte du Nouy).

— Solution saturée dans l'alcool éthylique à 10 % (titre 1/1.000) :

36 d. 5 (au Goiffon).

38 d. 8 (au Lecomte du Nouy).

— Solution saturée dans l'alcool éthylique à 33 % (titre 1/500) :

25 d. 6 (au Goiffon).

32 d. (au Lecomte du Nouy).

— Solution au 1/4 dans l'huile d'olives :

30 d. 7 (au Goiffon).

36 dynes (au Lecomte du Nouy).

— Solution au 1/4 dans l'acétone :

25 d. 6 (au Goiffon).

30 d. 5 (au Lecomte du Nouy).

Nous ne connaissons aucun corps qui donne des chiffres plus faibles.

D'autres produits qui seront passés en revue plus loin (oléate de Na, essences végétales, etc...) ont en solution une T. S. analogue. Mais alors le titre est bien plus fort.

Par exemple, pour que l'oléate de Na fournisse 250 gouttes pour 5 cc., il en faut une solution à 1/100. L'octanol atteint le même chiffre à la concentration de 1/100.000. Il s'agit donc d'un agent extrêmement tensio-actif et qui, introduit même à faible dose dans un organisme, sera susceptible d'y déterminer des modifications importantes.

Ces chiffres de T. S. s'entendent pour des solutions voisines de pH 7. Lorsque le milieu évolue vers l'alcalinité, et surtout vers l'acidité, la tensio-activité décroît, et d'ailleurs on peut craindre alors une réaction chimique.

C'est que les solutions d'octanol ne gardent pas très longtemps leurs propriétés.

Lorsqu'on les laisse vieillir, surtout à l'air et à la lumière elles se troublent, prennent une teinte laiteuse. Si comme on doit toujours le faire, on avait pris la précaution d'y ajouter un index coloré (bromothymol, rouge de phénol), on voit le liquide s'acidifier. En même temps la T. S. s'élève à 200 gouttes, 160 gouttes et moins. L'activité devient

presque nulle et la toxicité s'accroît. Cette altération est due à plusieurs mécanismes :

— Dans les solutions sursaturées les gouttes d'octanol qui surnagent s'oxydent au contact de l'air.

— Dans les solutions filtrées qui ne sont pas conservées à saturation par la présence d'un excès du corps, l'alcool octylique disparaît par oxydation ou par volatilisation.

Il est donc nécessaire d'employer des solutions fraîches conservées bouchées à l'abri de la lumière et maintenues à un pH déterminé (7,2 environ).

Il ne faut pas d'ailleurs exagérer non plus les difficultés d'utilisation du produit. En pratique, une solution bien préparée et pas trop vieille donnera des résultats fidèles et constants.

TOXICITÉ

La toxicité globale de l'octanol n'apparaît que pour les doses relativement élevées.

1° Octanol pur :

Chez le cobaye par voie intrapéritonéale la dose mortelle est de 1/2 à 1 cc. par kilog.

Si on prend un lot de trois cobayes de 500 grammes chacun et qu'on leur injecte des quantités croissantes de produit :

Le premier reçoit 1/10 de cc. : au bout d'une demi-heure il présente de la polypnée et se couche sur le côté. Ces troubles persistent une heure environ, puis se dissipent et l'animal redevient complètement et définitivement normal.

Le deuxième reçoit 1/4 de cc. : tantôt après des accidents dyspnéiques analogues à ceux du cas précédent, il parvient à se remettre — tantôt il succombe.

Le troisième reçoit 1/2 de cc. : très vite sa respiration devient rapide et irrégulière. Ses poils se hérissent. Il reste étendu dans la cage, flasque et ne répondant plus aux excitations extérieures. Mais il n'y a pas de paralysie vraie, ni de convulsions. La mort survient au bout de 6 à 8 heures.

Chez le chien l'injection intraveineuse d'octanol pur est possible, à condition de pousser le liquide très lentement, à cause de sa consistance huileuse. Les effets physiologiques sont tout à fait remarquables. Ils ressemblent à ceux des solutions du produit, mais ils sont retardés dans leur apparition, très intenses et très

prolongés, comme si de petites quantités du corps se dissolvaient progressivement dans le sang. Ces faits ne sont guère susceptibles d'applications thérapeutiques parce que la dose employée est bien trop forte et que des effets analogues peuvent être obtenus avec des solutions beaucoup plus diluées.

Pour ce qui est de la toxicité, la dose léthale est de 1/10 de cc. par kilog. La mort survient brusquement avec arrêt de la respiration et du cœur.

2° *La toxicité des solutions d'octanol* est plus importante à connaître à cause de leur emploi en physiologie et en thérapeutique.

— La dose toxique de la *solution saturée dans l'alcool éthylique à 33 %* est de 4 cc. par kilog en moyenne.

Comme on injecte en général au chien 1 cc. de solution par kilog, c'est à la quatrième injection que la mort se produit. Le phénomène est retrouvé régulièrement, malgré le retour apparent de l'animal à l'état normal si l'on laisse s'écouler quelques minutes entre les injections successives. Nous aurons à revenir sur ce fait qui est très important pour la connaissance de la régulation de la T. S. Quelquefois nous avons pu aller jusqu'à 5, 6 et même 8 cc. par kg. dans un cas unique.

La mort se fait toujours de la même façon :

Aussitôt après l'injection de la dose léthale apparaît une baisse très marquée de la tension artérielle qui tombe à 2 ou 3 cm. de Hg. En même temps s'observe une apnée complète (dans nos premières expériences nous avons obtenu des respirations périodiques, mais celles-ci étaient dues à des impuretés). La tension artérielle ébauche une remontée puis retombe vers 0. Enfin, survient une bradycardie croissante. Les battements du cœur s'espacent et cessent au bout de 1 à 2 minutes. La bradycardie est le symptôme d'une mort inévitable. A ce moment, ni l'adrénaline, ni la lobéline, ni la coramine, ni l'alcool allylique ne peuvent plus sauver l'animal.

L'étude électro-cardiographique ne nous a jamais montré même à la phase tout à fait terminale d'altération du

complexe ventriculaire ou de fibrillation. La seule anomalie constatée a été, dans le moment qui précède immédiatement la mort une courte période de dissociation auriculo-ventriculaire.

— La toxicité de la solution huileuse est plus difficile à établir.

On peut se demander en effet lorsque la mort se produit si elle n'est pas due à l'embolie graisseuse déterminée par l'injection de liquide huileux. Nous croyons pourtant qu'il n'en est rien. Après de nombreux auteurs (en particulier MM. Roger et Binet), nous avons pu constater que l'injection très lente dans les veines de quantités modérées de solutions huileuses était parfaitement supportée. Les signes d'intoxication n'apparaissent qu'au bout de plusieurs injections. Ils ressemblent à ceux que l'on observe avec les autres solutions d'octanol et n'ont rien de la symptomatologie expérimentale classique de l'embolie.

La mort survient après une hypotension progressive vers la quatrième injection intraveineuse de $1/5$ cc. par kilogramme d'une solution au $1/10$ d'octanol dans l'huile d'olives. Quelquefois la fin est plus précoce; assez souvent elle est plus tardive, mais le chiffre que nous donnons est exact en gros pour la grande majorité des cas, et donc les trois premières injections qui se montrent très efficaces et très durables dans leurs effets sont bien tolérées.

— La toxicité de la solution acétonique est plus forte que celle des autres solutions. Elle reste néanmoins assez faible. La mort se produit lorsqu'on atteint la dose de 3 cc. par kilogramme d'animal d'une solution à 1 % injectée dans la veine. Par exemple, dans une expérience nous avons fait à un chien $1/4$ de cc. par kilogramme, puis encore $1/4$ de cc., puis $1/2$, $1/2$, $1/2$ et enfin 1 cc. : chacune des piqûres entraîne un fort abaissement de la T. S. du sang et de la tension artérielle qui s'atténue ensuite sans pourtant qu'on observe le retour à l'état antérieur. Brusquement, à la dernière injection, la T. S. s'effondre et le cœur s'arrête. La mort est là beaucoup plus brutale et plus inattendue qu'avec les

autres solutions, ce qui nous a fait abandonner l'emploi de cette forme de l'octanol.

— La toxicité de la solution aqueuse saturée d'alcool octylique primaire présente un grand intérêt pratique, puisque c'est cette forme qu'on emploie en thérapeutique humaine. Cette toxicité est pratiquement nulle, ce qui n'a rien d'étonnant étant donné le faible titre de la dilution (1/100.000). Jamais avec des doses répétées, bien supérieures à celles utilisées en thérapeutique, nous ne sommes parvenu à tuer un chien, ni même un lapin. Pour commencer à avoir des effets nocifs, en approchant des doses d'octanol qui donnent des troubles, il faudrait administrer des litres de solution. Le calcul montre en effet qu'une dose léthale analogue à celle de la solution alcoolique devrait être de 800 cc. par kilog d'animal, 16 litres pour un chien de 20 kilogs. La quantité seule du liquide à injecter dans la veine rend évidemment l'expérience irréalisable. A la limite du possible en faisant plusieurs centaines de cc. on n'observe pas le moindre trouble et la T. A. baisse malgré l'augmentation de la masse sanguine.

Cette solution aqueuse sera donc la solution de choix en clinique. Pour l'expérimentation la solution dans l'alcool éthylique à 33 % est préférable, plus toxique certes, mais plus immédiatement et plus fortement active (l'efficacité de l'octanol aqueux, moins rapide, moins intense, étant peut-être plus prolongée).

Avant de passer à l'étude des effets physiologiques proprement dits des injections d'octanol, il reste à dire un mot de *la toxicité et de l'action des impuretés* qui peuvent exister dans l'alcool octylique. Nous avons insisté déjà sur la nécessité d'employer un produit parfaitement pur. C'est qu'en effet les corps qu'on rencontre comme souillure par suite d'une oxydation dans les octanols du commerce sont tous bien plus toxiques et bien moins actifs que l'alcool primaire en C⁸. Nous retrouverons plus loin les alcools octyliques secondaires et l'acétate d'octyle.

L'ALDÉHYDE OCTYLIQUE

L'aldéhyde octylique $C^8H^{16}O$ dans ses solutions aqueuses donne, suivant la concentration, de 125 à 140 gouttes pour 5 cc. à notre compte-gouttes (l'eau en donnant 100, la solution aqueuse d'octanol 250). Sa solubilité est à peu près celle de l'octanol.

Injecté dans les veines du chien à la dose de 1/2 cc. de solution saturée dans C^2H^5OH à 33 % par kilog il provoque une hypotension faible et transitoire mais surtout des troubles respiratoires considérables. Dès la première injection de cette dose très faible (1 milligramme par kg environ) apparaissent des respirations périodiques groupées par deux. Si on répète l'injection c'est l'apnée et la mort.

L'aldéhyde octylique semble donc responsable de certains troubles respiratoires observés lorsqu'on administre de fortes doses des solutions d'octanol impur (avec l'octanol pur il n'y a jamais de respirations périodiques et l'apnée est très tardive). Ce corps est peu actif et de 4 à 8 fois plus toxique que l'alcool en C^8 .

L'ACIDE CAPRYLIQUE

$C^8H^{16}O_2$, dont la solution aqueuse donne 200 gouttes pour 5 cc. est très hémolytique, faiblement hypotenseur et très toxique en solution éthylique à 33 %.

L'octanol qu'on laisse vieillir devient totalement inefficace.

Les solutions conservent plus longtemps leurs propriétés en milieu réducteur qu'en milieu oxydant.

Tous ces corps non seulement sont moins actifs et plus nocifs que l'alcool octylique primaire, mais ils exercent leur influence à très faible dose et l'on devra éviter que l'octanol en renferme même des traces.

ETUDE DE QUELQUES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'OCTANOL

Ces effets seront décrits en détail à propos de l'alcool octylique pour éviter des redites lorsque seront passés en

revue les autres corps tensio-négatifs dont l'action est à peu près analogue.

Toutes les expériences ont été faites sur des chiens anesthésiés à la chloralose. La T. A. était prise à la fémorale, pour éviter d'influencer le système sinocarotidien. Le sang étudié était prélevé à la fémorale également, les sangs veineux risquant d'avoir une constitution moins constante que le sang *artériel*.

1. *Effet sur la tension superficielle du sang.*

C'est la propriété qui nous a conduit à l'emploi de l'octanol, celle qu'il a en commun avec les autres substances qui forment une famille physique et physiologique malgré leur dissemblance de nature chimique.

— *In vitro* :

L'adjonction d'une goutte d'alcool octylique pur ou de quelques gouttes de solution saturée dans l'alcool éthylique à 33 % à du sang total ou du plasma (sang recueilli sur fluorure de Na ou oxalate de Na ou de NH_4 peu importe la T. S. ne change pas), ou du sérum détermine une baisse considérable de la T. S. qui diminue environ du $\frac{1}{3}$ ou de la $\frac{1}{2}$. Elle passe de 100 gouttes pour 5 cc. à notre compte-gouttes à 200 gouttes en moyenne. Avec l'appareil de Lecomte du Nouy, voici quelques exemples pris sur des sangs d'hypertendus à T. S. plutôt élevée : 62 dynes à 36 d. 8, 58,5 à 35,5, 57,2 à 35,7, 60 à 35,1, 63 à 36,1. Cela prouve que l'action de l'octanol sur le sang est bien immédiate et ne se produit par l'intermédiaire d'un organe ou d'un tissu (comme l'incoagulabilité du sang sous l'influence de la peptone par exemple qui n'existe pas *in vitro* et disparaît *in vivo* si l'on exclut le foie). Cela permet également d'écarter une objection de principe : la présence des protéines sanguines pourrait faire supposer qu'il est impossible de modifier la T. S. du sang. En réalité, il n'en est rien *in vitro* comme *in vivo*.

Les albumines paraissent pourtant devoir jouer un rôle protecteur contre les variations de T. S. au moins *in vitro*.

Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point et d'examiner s'il en est de même dans le sang.

Par exemple, 5 cc. de solution saturée d'octanol dans l'eau pure donnent 250 gouttes. Dans l'eau albumineuse ils ne donnent plus que 220 gouttes.

L'octanol est donc bien suffisamment tensio-actif pour forcer la barrière des albumines sanguines qui ne semblent pas même responsables, nous le verrons, de l'ascension de T. S. observée. A la longue, d'ailleurs, mais moins vite *in vitro* qu'*in vivo*, une certaine régulation apparaît.

Nous allons retrouver des phénomènes analogues dans l'action de l'octanol sur l'organisme vivant.

— *In vivo* :

Pour l'octanol les mouvements de la T. S. suivent fidèlement ceux de la T. A. Pour qu'ils deviennent sensibles il faut une certaine dose de la solution octylique. Il en est de même de l'effet sur la T. A. Au-dessous de cette dose on peut admettre que le corps injecté est employé à saturer les substances qui protègent le sang contre les modifications de sa T. S. (phénomène qui sera étudié plus loin sous le nom de réserve tensio-active) et la modification de T. S. n'apparaît pas. Pourtant même ces doses qui semblent inactives sur la T. S. (mais en réalité qui satureraient son mécanisme régulateur) ont des effets physiologiques nets (comme l'action sur le rein).

La T. S. du sang du chien est remarquablement fixe, bien plus que celle de l'homme. Le plasma canin fournit régulièrement 100 gouttes pour 5 cc. à notre compte-gouttes. Sur plus de 100 chiens étudiés à ce point de vue, tous donnaient 100 gouttes sauf un seul qui en donnait 92 et était d'ailleurs spontanément hypertendu. Le lapin dont la T. S. est bien plus variable (94 à 104 suivant les cas) doit être laissé de côté pour ces expériences.

L'injection de 1 cc. par kilog de solution aqueuse saturée, ou de 1/4 de cc. par kilog de solution saturée dans l'alcool éthylique à 33 % d'octanol n'entraîne aucune modification appréciable de la T. S.

Il faut atteindre 1 cc. par kilog de la solution dans l'alcool éthylique à 33 % pour observer un effet. Quelques secondes après l'injection, en même temps que la T. A. baisse et avec coïncidence des deux minima, la T. S. descend. A cette première injection on trouve au plus bas des chiffres variant entre 105 et 110 gouttes.

Mais, fait capital, cette modification est tout à fait transitoire ; au bout de 30 secondes la T. S. commence à remonter et au bout de 5 minutes (comme la T. A. d'ailleurs) elle est revenue à son niveau antérieur, 100. A ce moment, toutes les conditions, en apparence, sont les mêmes que sur un chien neuf.

Or, si on injecte à nouveau la même dose de la drogue, la chute de T. S. est plus marquée (110 à 115 gouttes) et plus prolongée (1/4 d'heure environ). Là encore tout revient ensuite à un état apparemment normal. Fait-on une troisième injection, la chute de T. S. est très forte (130 à 150 gouttes). La remontée est lente et la T. S. cette fois ne revient pas tout à fait à son état antérieur mais se maintient d'une façon permanente entre 105 et 110 gouttes. A ce moment, non seulement les défenses de l'organisme mais encore ses réserves sont saturées et c'est alors que toute injection nouvelle entraînant des perturbations qui ne sont plus compensées devient mortelle.

A la quatrième injection, en effet, la T. S. s'effondre (au-dessus de 150 gouttes). Elle ne remonte pas ou à peine jusqu'à la mort dont nous avons décrit le mode de production.

Il est donc possible de diminuer *in vivo* la T. S. du sang circulant. Tant qu'on n'atteint pas des doses trop fortes qui ne permettent plus la compensation par l'organisme des troubles produits, cette modification est inoffensive, rapidement ramenée à des chiffres compatibles avec les exigences de la vie de l'individu. Cela n'empêche pas les effets physiologiques de se produire, puisque certains d'entre eux apparaissent en dehors même de changements décelables (au moins directement) de la T. S. Les abaisse-

ments de T. S. constatés dans ces cas sont bien dus à l'alcool octylique. Nous avons vérifié que ni l'eau distillée ni l'alcool éthylique à 33 % ne pouvaient réaliser à eux seuls ces phénomènes.

D'ailleurs, il est aisé de mettre en évidence dans le sang circulant l'octanol (qui n'est donc pas entièrement détruit, mais au moins partiellement adsorbé, dissimulé) ; on peut le retrouver :

— par son odeur : le sang prélevé à la fémorale par exemple (et non pas à l'endroit où on a fait l'injection) sent fortement l'octanol.

— parfois il est visible ; à la troisième ou quatrième injection quand l'organisme est saturé de fortes doses d'octanol, on voit monter à la surface du sang recueilli des gouttelettes huileuses caractéristiques.

— une réaction microchimique permet aussi de le reconnaître. Après défécation à l'acide trichloracétique on traite sur une lame une goutte de sang par le réactif de Denigès à ébullition, et on voit au microscope des cristaux en oursins pathognomoniques.

La possibilité d'abaisser *in vivo* la T. S. du sang circulant est un fait fondamental. La modification introduite n'est pas petite et insignifiante, mais nette et indiscutable. Elle n'entraîne pas de troubles qui mettent en danger la vie de l'individu sauf aux très fortes doses. Par contre, nous allons voir qu'elle permet de déterminer un certain nombre de réactions physiologiques importantes.

Toutes ces constatations sont capitales parce qu'elles sont applicables intégralement à l'homme et qu'il en découle des applications pratiques en pathologie et en thérapeutique.

2. Effets sur la coagulation du sang.

Les rapports de la T. S. et de la coagulation ont été étudiés par quelques auteurs. On a surtout cherché s'il existait des modifications de T. S. pendant la coagulation et entre plasma et sérum avec des résultats variables. Pour

Fano et Mayer (53), Frei (56), Kunoff (99), Kascher (83), il n'y a aucune différence entre plasma et sérum. Goldwasser (61), Zunz et Alexander (176), Cosmovici (44) trouvent la T. S. du sérum plus basse.

Nicholls (127) indique une T. S. dynamique plus haute pour le plasma et une T. S. statique semblable.

Cosmovici (43) a séparé le fibrinogène du plasma et en le faisant coaguler à part, a trouvé une chute de T. S. qui ramène la solution de fibrinogène à la T. S. du sérum. Il y aurait pour lui libération d'une substance tensio-négative liée au fibrinogène.

Avec notre pipette, nous avons trouvé plutôt le plasma un peu plus élevé que le sérum, les différences restant toujours très faibles et de l'ordre des erreurs d'expérience.

Mais nous nous sommes surtout intéressé à l'aspect inverse de la question : au lieu d'étudier s'il existait des changements de T. S. lors de la coagulation, nous avons cherché avec MM. Clerc et Paris (39), si des modifications de la T. S. du sang influaient sur sa coagulation *in vivo* comme *in vitro*.

Au début de nos expériences, nous avons été frappé de la fréquence vraiment anormale avec laquelle des caillots se formaient dans la canule du manomètre à prise de tension artérielle. L'étude systématique du phénomène permet de retrouver une action manifeste sur le temps de coagulation.

— Méthode d'étude.

La méthode employée a été préconisée par divers auteurs — MM. Achard et Binet en particulier. Le sang recueilli à l'artère fémorale est introduit dans deux petits tubes à coagulation précédemment portés au rouge puis refroidis, sous une couche d'huile de vaseline.

Ce sang pris avec une seringue dans l'artère et mis dans le tube à l'aide d'une longue aiguille sous la couche protectrice huileuse n'est jamais au contact de l'air. Cette précaution permet d'obtenir des résultats plus exacts. Sans elle, en effet, si on fait la mesure dans deux tubes différents on trouve souvent entre eux des écarts de plusieurs minutes. Là, au contraire, l'écart n'excède pas 30

secondes. Il faut savoir pourtant que par cette méthode le temps de coagulation est un peu plus long que par la méthode ordinaire. Chez le chien les chiffres normaux oscillent entre 10 et 14 minutes en moyenne. Ils sont d'ailleurs très variables d'un animal à l'autre.

— *La forme d'octanol* qu'on peut employer pour agir sur la coagulation est indifférente : solution aqueuse, solution alcoolique, corps pur se montrent tous efficaces. Tout au plus, l'activité est-elle un peu plus forte pour les solutions très concentrées ou l'alcool octylique pur, mais cette augmentation des effets est faible et bien loin d'être proportionnelle à l'accroissement du titre en octanol.

— *Effets in vitro :*

Chez le chien : On prélève de la façon que nous avons dite du sang dans trois tubes. L'un sert de témoin, dans les deux autres on ajoute une goutte d'octanol pur ou de solution saturée dans l'alcool à 33 % d'octanol. On agite également les trois tubes et on observe. La coagulation est complète lorsqu'on peut renverser le tube sans répandre de sang. Le temps de coagulation est abaissé des 2/3 environ.

Exemples :

- 12 minutes à 4 minutes ;
- 13 minutes à 4 minutes ;
- 7 minutes à 2 minutes ;
- 15 minutes à 5 minutes, etc...

Chez l'homme les effets *in vitro* sont exactement semblables, sauf que le temps de coagulation par cette méthode est un peu plus long (20 minutes en moyenne). Le sang par ailleurs n'est nullement altéré et il n'y a aucune hémolyse sauf avec un grand excès d'octanol pur et vieilli.

— *Effets in vivo :*

Ils sont considérables, bien plus marqués qu'*in vitro*.

La méthode est la même, on prélève du sang avant les injections d'octanol et après celles-ci, à des intervalles réguliers. Les abaissements provoqués sont souvent énormes.

La coagulation est réduite 10 ou 12 fois. Le sang se coagule presque immédiatement après qu'on l'a recueilli.

Exemples :

- chien 36 : avant octanol Tc 22 minutes,
après 2 cc. par kg de solution éthylique Tc 3 minutes.
- chien 40 : avant octanol, Tc 13 minutes,
après 1 cc par kg de solution éthylique, Tc 2 minutes,
après une nouvelle injection de 1 cc. de la même solution : Tc 1 minute.
- chien 42 : avant octanol, Tc 12 minutes,
après 1 cc. par kg de solution éthylique, Tc 2 minutes.
- chien 46 : 6 minutes à 3 minutes,

C'est le cas le moins sensible que nous ayons observé.

Etc...

L'alcool éthylique à 33 % qui est le solvant de l'octanol n'est d'ailleurs pas sans avoir un effet sur la coagulation, mais léger et passager : la réduction du temps de coagulation est de $1/3$ ou de $1/2$ tout au plus et extrêmement transitoire.

La *durée* de l'abaissement du temps de coagulation par l'octanol est relativement prolongée au contraire : $1/2$ heure à 1 heure, après une seule injection de 1 cc. par kg de solution éthylique, plusieurs heures après 2 ou 3 injections analogues.

Nous ne connaissons pas la durée exacte, les conditions matérielles ne nous ayant pas permis de conserver de chien jusqu'au lendemain.

En tout cas, l'action sur la coagulation est nettement plus sensible (apparaissant pour des doses plus faibles) et plus prolongée que celle sur la T. S. du sang ou sur la tension artérielle.

- Chez l'homme normal : *in vivo*, l'action est la même :
20 minutes à 5 minutes ;

18 minutes à 4 minutes ;

22 minutes à 3 minutes, etc...

— *Action sur la coagulation de sangs pathologiques :*

On peut supposer que l'abaissement de T. S. agit en libérant les ferments coagulants du sang et en leur permettant une activité supérieure. Et, en effet, les sangs à qui manque complètement un élément nécessaire à la coagulation ne sont pas influencés.

Par contre, les sangs même très altérés qui ont encore en eux de quoi coaguler sont rendus plus coagulables.

Exemples :

— au sang recueilli sur fluorure de Na ou sur oxalate de Na, et donc incoagulable par suite de la disparition de Ca indispensable, l'adjonction d'octanol ne fait rien du tout. Le sang reste incoagulable.

Des sangs hypocoagulables d'hépatiques ou d'hémophiles par contre ont été influencés très nettement. Des expériences d'hémophilie provoquée, actuellement en cours, fournissent des résultats analogues.

Ainsi chez un chien dont le Tc est de 14 minutes, on injecte 0 gr. 20 de moranyl par kg. Le sang devient alors totalement incoagulable (Halpern) (71). L'adjonction *in vitro*, ou l'injection *in vivo* de solution éthylique d'octanol ramènent le Tc à 25 minutes.

Les déductions thérapeutiques à tirer de ces faits ressortent d'elles-mêmes et seront examinées à leur place.

3. *Action sur la tension artérielle.*

La solution type à employer en physiologie est la solution saturée dans l'alcool éthylique à 33 % dont les effets seront décrits en premier lieu. Ils sont assez différents dans leur intensité suivant les chiens mais toujours exactement semblables dans leur aspect.

— *Première injection* intraveineuse de 1 cc. par kg :

— Dès la fin de l'injection la T. A. commence à baisser progressivement de 2 cm. de Hg en moyenne. En même temps, le cœur se ralentit très légèrement et l'amplitude des oscillations artérielles augmente. Il n'y a jamais l'hypo-

tension brusque par arrêt du cœur que l'on observe lors de l'injection intraveineuse de certaines drogues comme l'acétyl-choline.

Cette première phase est courte (5 à 10 secondes).

— Ensuite, la courbe de la T. A. marque un palier ou même une ébauche de remontée de 2 ou 3 mm. Cette phase intermédiaire, très brève, dure 2 secondes en moyenne.

— Puis, et sans nouvelle injection, la T. A. se remet à baisser (et cette courbe en deux temps avec les modifications du rythme cardiaque et des oscillations est commune à presque tous les corps tensio-négatifs).

La T. A., lors de cette deuxième baisse, atteint un niveau de 2 à 4 cm. de Hg plus bas que son point de départ dans les cas favorables. En même temps le cœur s'accélère et l'amplitude des oscillations diminue.

Cette *réduction des oscillations* est très importante.

Elle est constante et toujours intense, même chez les chiens rebelles dont la T. A. baisse peu à la première injection, même chez les chiens vagotoniques qui avaient auparavant des oscillations considérables (6 ou 8 cm. de Hg parfois) et se trouvent ensuite transformés en sympathicotoniques.

Enfin, cette propriété également est commune aux substances tensio-négatives.

Un troisième phénomène peut être aussi contemporain de cette phase d'hypotension, c'est l'*apnée*. On voit disparaître sur la courbe de T. A. les oscillations respiratoires et bien entendu au pneumographe la respiration. Toutefois, l'apnée est loin d'être constante et avec des octanols très purs on arrive souvent à l'éviter.

Cet ensemble d'actions (hypotension en deux temps, brady puis tachycardie, grandes puis petites oscillations, apnée) donne à la courbe tensionnelle un aspect absolument spécial qui permet de la reconnaître au premier coup d'œil.

La durée de l'influence de cette première injection d'octanol est très variable suivant les cas (30 secondes à 2 mi-

nutes à peu près). La respiration reprend d'abord, puis la T. A. remonte très doucement et progressivement. L'effet sur les oscillations persiste toujours longtemps (15 minutes).

Il n'y a *jamais d'hypertension compensatrice* même après les baisses les plus intenses et même après plusieurs injections. Ce fait remarquable oppose bien l'action de l'octanol à celle des hypotenseurs vasomoteurs qui déclenchent une adrénalino-sécrétion réactionnelle.

— *Deuxième injection* de 1 cc. par kg. Tout est revenu à la normale. T. A., respiration (sauf parfois les oscillations). Pourtant on retrouve là comme pour la T. S. un effet cumulatif très net qui oppose lui aussi l'octanol aux hypotenseurs vasomoteurs.

A la deuxième injection d'une dose semblable à la première, la baisse est beaucoup plus prononcée. Il y a donc bien quelque chose de changé dans l'organisme par la première dose malgré le retour apparent à l'état antérieur.

En quelques secondes, la T. A. tombe sans brusquerie, de 6 ou 8 cm. de Hg (en moyenne ; il y a des cas plus résistants où la dénivellation est moins marquée). Les oscillations sont petites. La phase de grandes oscillations du début est retrouvée souvent, mais pas toujours. L'apnée est de règle au moins pendant les premières secondes de l'expérience.

La durée de l'hypotension est extrêmement variable suivant les chiens : 2 ou 3 minutes, parfois seulement, mais souvent 5, 10 ou 15 minutes. Le retour à la normale se fait d'une façon insensiblement progressive. Jamais la tension ne dépasse son chiffre primitif, quelquefois elle l'atteint à nouveau. Souvent elle se maintient d'une façon permanente à 1/2 ou 1 centimètre au-dessous du niveau initial.

— *Troisième injection* de 1 cc. par kg :

Elle ressemble aux précédentes mais avec un résultat encore accru. La T. A. tombe extrêmement bas : en moyenne jusqu'à 2, 4 cm. de Hg, soit pour un chien à tension nor-

male à 14, une dénivellation de plus des $\frac{3}{4}$ et de 10 à 12 cm. Malgré la profondeur de la chute il n'y a, comme nous le verrons, aucun effet nocif sur le cœur. La respiration, par contre, est généralement arrêtée pendant au moins 30 secondes.

La phase de grandes oscillations manque souvent et les oscillations sont très réduites, au point, dans de rares cas, chez des chiens hypersensibles, de devenir imperceptibles pendant quelques instants.

La durée de l'hypotension est très grande ; pendant 15 à 30 minutes, la T. A. reste basse ; lorsqu'elle remonte très lentement, elle ne revient pas à son chiffre normal mais se stabilise à 2 ou 3 cm. au-dessous. Rappelons le parallélisme étroit entre ces changements et ceux de la tension superficielle, qui, elle aussi, pendant les deux premières injections, remonte à sa valeur initiale et à la troisième fois ne l'atteint pas tout à fait. Le temps pendant lequel persiste cette hypotension résiduelle n'a pu être déterminé à cause de l'impossibilité de conserver les chiens assez longtemps.

— *La quatrième injection* est généralement mortelle et son aspect a été décrit au paragraphe : toxicité.

Cette répartition sur quatre injections est certainement un peu schématique. Elle est réalisée à peu près dans les $\frac{2}{3}$ des cas. Exceptionnellement c'est la troisième injection qui est mortelle. Le cas ne s'est présenté qu'une fois sur une cinquantaine de chiens. Encore la pureté du produit utilisé était-elle douteuse. Assez souvent, au contraire, des effets analogues, puis la mort ne sont obtenus que pour 5 ou 6 injections. Dans un cas unique, nous avons pu aller jusqu'à 8 cc. par kg avant de tuer l'animal.

Cela revient à dire qu'il existe une sensibilité très inégale des chiens à la drogue. A quoi est due cette différence de réaction ? — L'étude des antagonismes et des renforcements pharmacodynamiques de l'octanol sera faite plus loin et fournit certains renseignements sur ce point.

Les chiens *vagotoniques* sont peu sensibles et les chiens *sympathicotoniques* très sensibles, l'action empêchante du vague étant plus constante que l'action favorable de l'orthosympathique. D'ailleurs, nous verrons que l'octanol est plutôt sympathicomimétique ; il ne s'agit donc pas d'une hypotension par excitation vagale, vasodilatation et bradycardie et ce sont même les phénomènes inverses qui se produisent.

La section des *vagues* a une action nettement renforçatrice (nous verrons qu'il en va de même de l'atropine). L'hypotension est bien plus intense et bien plus prolongée, nouvelle preuve qu'on ne peut invoquer pour expliquer l'influence de l'octanol sur la T. A. un simple mécanisme vagal (comme pour la pilocarpine ou l'acétylcholine). La section du bulbe paraît agir dans le même sens.

Le *sinus carotidien*, régulateur essentiel de la T. A., semble se comporter lorsqu'il fonctionne, comme un antagoniste de l'octanol et peut-être est-ce à son tonus plus ou moins fort chez les divers chiens qu'on doit attribuer les inégalités d'efficacité du corps. Nous avons détruit les deux sinus carotidiens en grattant les deux bifurcations carotidiennes au bistouri avec soin, puis en passant les artères à l'acide phénique, ou d'autres fois en réséquant les deux bifurcations carotidiennes. Dans ces conditions, la T. A. montait aux environs de 22 cm. de Hg et le cœur s'accélère comme c'est bien connu depuis les travaux de Héring (73), Heymans (76), Koch, Miès, etc...

L'octanol devient alors extrêmement hypotenseur, bien plus que normalement, à bien plus faibles doses (1/2 ou 1/4 de cc. de solution éthylique par kg). La baisse de tension est intense et durable. Dans une de nos expériences, dès la deuxième injection de 1 cc. par kg, la tension est tombée de 22 à 4, s'est maintenue pendant 25 minutes et n'est pas remontée au-dessus de 18.

Peut-être doit-on attribuer ce fait à l'hyperadrénalino-sécrétion qui se produit alors comme l'a montré Heymans (74, 75), l'adrénaline étant, nous le verrons, renforçatrice

de l'octanol. Il n'en serait peut-être pas de même si la destruction du sinus remontait à quelque temps, puisque pour l'école belge et M. Dautrebande en particulier, ce n'est guère que trois mois après la désinuation que l'on peut expérimenter sur un chien vraiment dépourvu de mécanisme régulateur de la T. A.

Il était logique de chercher, après avoir détruit anatomiquement le sinus carotidien, à l'inhiber pharmacologiquement.

Des essais faits avec le gardénal sodique, le somnifène et la novocaïne, substances qui, pour Vercauteren (170), endorment le sinus, n'ont donné aucun renforcement probant à l'action de l'octanol. Pourtant, l'anesthésie à l'éther, au lieu du chloralose, augmente les effets observés. Par contre, parmi les nouveaux paralysants du sinus par inhibition des fibres lisses décrits par M. Dautrebande (47 b), le benzol en inhalation supprime presque complètement l'hypotension de l'octanol, mais l'éther de pétrole dont l'influence (toujours en inhalation) sur le sinus carotidien est la même que celle du benzol, n'affecte en rien l'action de l'alcool octylique. On peut donc supposer que l'effet antagoniste du benzol vis-à-vis de l'octanol est dû à autre chose que ses propriétés par rapport au sinus carotidien.

La résection des deux bifurcations carotidiennes accompagnée de section des deux vagues (qui n'empêche pas l'action de l'acétyl-choline) est renforçatrice pour l'octanol également (mais là encore, l'expérience a été faite immédiatement après l'énervation).

La *respiration artificielle* par elle-même ne semble pas avoir d'influence sur les effets de l'alcool octylique (sauf évidemment la suppression de l'apnée consécutive aux injections).

Mais souvent dans les expériences qui se font avec respiration artificielle, l'octanol paraît peu ou pas efficace. Ceci est dû à une légère hyperventilation qui favorise sans doute l'oxydation et l'élimination du corps. Si, en effet, on arrête ou on ralentit les mouvements respiratoires, tout

rentre dans l'ordre (là aussi les modifications de T. S. du sang sont absolument parallèles à celles de la T. A.).

Après l'examen de l'action sur la T. A. des solutions saturées d'octanol dans l'alcool éthylique à 33 %, il reste à exposer brièvement ce que donnent les autres formes du produit.

Solution aqueuse :

Son résultat expérimental est un peu différent. L'injection de 1 ou 2 cc. par kg de la solution ne donne qu'une hypotension faible (1/2 à 1 cc. de Hg) très progressive, sans modification du rythme cardiaque, respiratoire, ou des oscillations, mais extrêmement prolongée. Si on multiplie les doses successives, on a des effets cumulatifs, mais on est vite arrêté par la trop grande quantité de produit à administrer au chien ; il faudrait pouvoir faire comme chez l'homme des doses répétées, plusieurs jours de suite. Chez le lapin la solution aqueuse est très active et abaisse la T. A. à 3 ou 4 après une seule injection de 4 à 5 cc. par kg (ce qui fait une dose d'octanol infime).

Solution acétonique :

Les points particuliers sont l'absence d'apnée, le peu de changement des oscillations, la durée très grande des effets : dès la première injection de 1/4 de cc. par kg seulement de solution acétonique d'octanol à 1 %, on observe une hypotension de 3 ou 4 cm. qui dure facilement 20 minutes.

Les effets, de plus en plus accentués, sont pourtant moins nettement cumulatifs et progressifs qu'avec la solution éthylique.

Enfin, la mort survient très brusquement (cf. Toxicité). D'ailleurs, il faut savoir que l'acétone à elle seule est tension-négative (200 gouttes environ) et légèrement hypotensive.

Solution huileuse :

— Par *voie sous-cutanée*, chez le chien, nous n'avons observé aucune modification de la T. A. mais nous n'avons pu

attendre assez longtemps pour être sûr du résultat étant donné la lenteur de résorption des injections huileuses.

Ces expériences seraient à reprendre car on pourrait espérer prolonger ainsi l'imprégnation de l'organisme par l'alcool octylique. En tout cas, il n'y a pas d'irritation locale.

— Par *voie intraveineuse*. L'hypotension est très lente et très progressive. L'influence sur la respiration est à peu près nulle. Les oscillations se réduisent beaucoup. La durée d'action est très grande, 1/4 d'heure, 1/2 heure et plus.

Les effets augmentent un peu quand on répète les injections, mais bien moins qu'avec les solutions alcooliques.

La mort survient à la troisième, quatrième ou cinquième injection de 1 cc. par kg, très progressivement.

Octanol pur : Il se montre remarquablement actif.

1/40 de cc. par kg déjà amène une hypotension profonde, à 3 ou 4 cm. de Hg.

Les points particuliers sont :

— le retard avec lequel apparaît l'hypotension : il existe là un intervalle libre d'une dizaine de secondes qu'on n'a pas avec les solutions.

— la réduction des oscillations toujours nette et constante.

— la respiration peu ou pas troublée.

— la durée surtout de l'hypotension, douce, progressive, la baisse de la tension est extrêmement prolongée ; souvent au bout de quelques minutes, après s'être stabilisée à une valeur donnée, elle recommence à baisser (en même temps d'ailleurs que la T. S. du sang). La remontée ne se fait qu'en 30 minutes à 1 heure. Encore n'y a-t-il pas tout à fait retour au niveau antérieur.

— Les injections successives amènent des chutes de T. A. de plus en plus intenses avec stabilisation à des niveaux de plus en plus bas, jusqu'à celle qui correspond à la dose léthale. L'hypotension s'établit avec la même douceur qu'aux injections antérieures, mais elle s'exagère petit à petit, l'amplitude des battements cardiaques se réduit et

enfin le cœur s'arrête au bout d'une ou deux minutes.

La lenteur des effets, l'apparition de vagues d'hypotension successives pour une seule prise du produit permettent de supposer que l'octanol (extrêmement peu soluble dans le sang) n'est employé que progressivement.

On injecte en effet un excès du corps et l'alcool octylique moins oxydable et volatil que les alcools inférieurs qui, eux, s'élimineraient tout de suite en CO^2 et H^2O par le poumon, peut être utilisé avec un certain retard. Rappelons qu'il est possible de le déceler dans le sang au bout de plusieurs heures encore.

4. Action sur le cœur.

Elle est très peu marquée. C'est essentiellement la fréquence qui est influencée, c'est-à-dire moins le cœur lui-même que ses nerfs extrinsèques, comme le prouvent les modifications concomitantes des oscillations qui montrent bien l'excitation du vague ou de l'orthosympathique.

Sur le cœur « *in situ* », à part le changement du rythme et de l'amplitude (qui a été décrit à propos de la T. A.), on n'observe aucune déformation du tracé cardiaque, pas d'extrasystoles, pas d'aspect pathologique du graphique de l'oreillette ou du ventricule, pas de fibrillation cardiaque.

La difficulté de cette expérience réside dans la respiration artificielle qui doit être très bien réglée, ni trop intense, ce qui nuit à l'action de l'octanol, ni trop réduite ce qui asphyxie le cœur.

Sur le cœur *isolé* de tortue, on ne relève non plus aucun effet bien net.

Aux premières injections, les battements sont un peu plus amples. Aux doses toxiques, ils se réduisent légèrement.

L'électrocardiogramme non plus ne montre rien, pas même la banale inversion de l'onde T qu'on obtient expérimentalement avec une foule de drogues. Jamais il n'y a de fibrillation. Une très brève phase de dissociation auriculo-ventriculaire précède de quelques secondes la mort.

En somme, l'octanol agit peu sur le cœur. Aux doses mortelles ce n'est pas le cœur qui est intoxiqué. Il s'arrête parce qu'il n'est plus commandé, mais sans qu'il y ait aucun trouble profond de sa contraction.

Ces constatations expérimentales sont d'accord avec celles de MM. Loeper, Mougeot et Aubertot (113), qui concluent que l'alcool octylique primaire ne possède aucune action hypotonique sur la fibre musculaire de la paroi artérielle, ni sur la fibre myocardique, et qu'il n'altère en rien le fonctionnement du cœur isolé. Elles sont confirmées aussi par la clinique qui montre en outre que même pour un cœur lésé et défaillant, l'alcool octylique, loin d'avoir une influence néfaste, possède plutôt des propriétés tonocardiaques (disparition du bruit de galop).

Elles rejoignent enfin celles de Spassky (156) qui, en perfusant un cœur de lapin avec du liquide de Tyrode additionné de diverses substances tensio-négatives, a trouvé une augmentation de la force du muscle.

5. Action sur la diurèse.

Elle est extrêmement sensible, plus que l'action sur la T. S. ou la T. A., puisqu'une stimulation nette de la diurèse peut apparaître même avec l'injection de solution aqueuse saturée d'octanol.

Après l'injection de 1 cc. par kg de la solution dans l'alcool, le nombre des gouttes d'urines fournies par une sonde urétrale passe du simple au double ou au triple. Dans une première phase contemporaine de l'hypotension et de la vaso-constriction rénale, la diurèse est inhibée, mais dès que le rein est revenu à son volume normal, elle se produit, très intense, les gouttes succédant aux gouttes (17 gouttes en 3 minutes au lieu de 5 gouttes par exemple dans une expérience).

Ce phénomène est plus durable que l'hypotension puisqu'il se prolonge pendant 20 à 30 minutes.

La clinique nous montre un effet analogue, plus précoce, plus constant là aussi que l'effet hypotenseur et qui est en défaut dans certains cas particuliers comme les cirrhoses.

Ces faits seront exposés au chapitre thérapeutique.

Sur *la qualité* de la diurèse des recherches fertiles en applications seraient à faire chez l'homme, il s'agit d'une diurèse hydrique avec décharge chlorurique considérable. Dans un de nos cas (publié avec MM. Clerc et Paris) (37), sans aucun changement de régime la teneur en NaCl des urines de la journée est passée de 7 gr. 75 à 30 gr. 92 et dans tous les cas où le dosage a été fait, des résultats analogues quoique moins intenses ont été retrouvés.

Il ne s'agit donc pas d'une simple débâcle aqueuse, mais d'une urine de concentration normale ou même forte (dans notre cas à 30 gr. 92 de NaCl, la diurèse était de 3 litres 5).

Quant *au mécanisme* de la diurèse, il faut encore se contenter de quelques indications :

— Une action directe sur la cellule rénale peut être supposée, pourtant les diurèses de cette origine (comme celle des uréomercuriques) sont avant tout aqueuses.

— On peut invoquer aussi l'effet de la T. S. sur la perméabilité des membranes et donc de l'épithélium rénal.

Depuis longtemps l'influence de la T. S. sur les phénomènes d'osmose a été soutenue par Traube (164). Czappek (46) a même fondé sur cette théorie une méthode de mesure de la T. S. d'ailleurs très discutée.

Brinkmann et Szent Gyorgi (18) ont montré que l'ultrafiltration de l'hémoglobine, impossible à travers une membrane de collodion ordinaire, devenait très facile si on avait préalablement fait passer dans le collodion une solution N/10 d'oléate de Na. Ils (19) ont retrouvé le même fait avec divers alcaloïdes.

Ces résultats ont d'ailleurs été discutés par certains auteurs, Norris (130), Grollmann (65), mais sans qu'une technique exactement semblable ait été mise en œuvre par eux.

Récemment Nattan-Larrier et Grimard Richard (126) ont montré que certaines substances comme le sérum de cheval qui ne traversaient pas normalement le placenta de la cobaye pleine, étaient retrouvées chez le fœtus après

injection à la mère de taurocholate de Na ou de glycocholate de Na. Il est vrai qu'ils contestent que ce fait soit dû à l'abaissement de T. S. qu'ils déterminent.

Rappelons encore l'expérience de Lopez Lomba, citée par Zunz (177), où l'épinoche qui vivait sans accident dans une eau fortement digitalinisée, meurt dès qu'on ajoute au milieu des sels biliaires, corps tensio-négatifs qui permettent une absorption bien plus forte de digitaline.

L'action de la T. S. sur la perméabilité des membranes, pour n'être pas absolument démontrée, n'est donc pas moins possible et peut être d'autant plus légitimement ici invoquée que la propriété diurétique est commune à toutes les substances tensio-négatives. En tout cas, il ne semble pas s'agir d'une diurèse d'*origine circulatoire* : La T. A. baisse, il n'y a donc pas une augmentation de filtration par hyperpression d'origine générale dans les capillaires rénaux.

Il ne s'agit pas non plus d'une hypertension rénale locale par vaso-dilatation (comme dans le cas des diurétiques puriques). Bien mieux, la diurèse octanolique succède à une vaso-constriction rénale constante, intense, qui prouve une fois de plus que l'action de l'alcool octylique n'est pas explicable par un mécanisme vaso-moteur et n'est d'ailleurs qu'un cas particulier d'une action générale que nous allons examiner maintenant.

6. *Oncographie.*

Lorsqu'on emprisonne le rein ou la rate d'un chien dans un oncographe et qu'on fait une injection d'une solution d'octanol, on obtient toujours une *vaso-constriction*.

— Cette vaso-constriction est extrêmement *marquée*. Souvent le style de l'oncographe vient se bloquer contre le tambour et on est obligé de régler l'appareil à nouveau.

— Elle est très *sensible*, bien plus que la T. S. du sang ou la T. A. Une injection de 1 cc. par kg de solution aqueuse qui n'a qu'un effet très faible ou nul sur ces deux éléments, entraîne une contraction splénique ou rénale nette. On

peut donc déceler par une réaction physiologique l'injection de 1/100.000 de mmgr. d'octanol par kg.

— Elle est très *durable*. Lorsqu'on injecte par exemple 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 %, le rein ou la rate se contracte et la T. A. baisse, mais cette chute de T. A. est plus brusque que la diminution de volume de l'organe considéré, si bien qu'en général, les deux courbes, oncographique et tensionnelle arrivent à se couper.

Mais inversement la T. A. remonte ensuite alors que le rein continue à être contracté, d'où un nouveau croisement des deux graphiques.

Au total la durée de la vaso-constriction est environ le double de celle de l'hypotension. L'absence de synchronisme entre les courbes tensionnelle et oncographique montre qu'il ne s'agit pas d'un phénomène passif de vidage des organes au cours de l'hypotension.

Voici donc un médicament qui est diurétique et vaso-constricteur rénal, hypotenseur et constricteur viscéral, véritable paradoxe vaso-moteur.

Une objection peut cependant être faite : c'est celle de la possibilité d'une vaso-dilatation périphérique intense qui compenserait et au delà la vaso-constriction viscérale ? En réalité, cette vaso-dilatation nous ne l'avons jamais observée.

Des expériences de pléthysmographie ne nous ont donné aucun résultat ni constriction, ni dilatation, mais ces recherches sont discutables à cause de l'imperfection des techniques employées.

Chez la grenouille, après injection de solutions octyliques dans les sacs lymphatiques, nous n'avons observé avec Paris, aucune modification du calibre des vaisseaux de la membrane interdigitale.

Le fait qu'en pleine vaso-constriction adrénalinique l'octanol continue à agir n'est pas non plus en faveur d'une influence vaso-dilatatrice.

Le problème reste donc celui-ci : Comment se fait-il qu'un liquide qui dispose de moins d'espace voit sa ten-

sion baisser ? La réponse est peut-être dans les modifications de tension superficielle qui, en améliorant toutes les sécrétions, et la filtration par le rein comme dans le tissu lacunaire, permettent à ce phénomène curieux de se produire.

Des conséquences découlent de ces constatations : conséquences pathogéniques dans diverses maladies, mais conséquences aussi en expérimentation physiologique : Il nous semble inconsideré du fait qu'on constate une baisse de tension dans un organe ou un segment de membre de conclure fermement à une vaso-dilatation à ce niveau. Le fait reste vrai dans la majorité des cas ; mais il peut être inexact lorsque survient un important changement dans les propriétés physiques du sang. Il est arbitraire de conclure d'une variation de tension à une variation de volume du contenant, si l'on n'a pas éliminé par ailleurs les modifications possibles du contenu.

7. Effets sur la sédimentation globulaire.

De nombreux auteurs, à la suite de Rothe (143) ont supposé une relation théorique entre la T. S. du sang et la vitesse de sédimentation des globules (V. S. G.).

Pourtant des essais pratiques tentés par Kruger (98) avec du lait et de l'huile d'olives, par Pines et Joffe (133) avec du glycocholate de Na n'avaient donné aucun résultat. Raponsky (136) va jusqu'à dire que l'abaissement de T. S. semble aller de pair avec une accélération de la V. S. G.

L'alcool octylique *in vitro* nous a montré au contraire une action ralentissante très nette et très considérable.

La technique employée pour la mesure de la V. S. G. est celle de Westergreen : sang citraté en proportion définie, aspiré dans une pipette calibrée jusqu'à une hauteur donnée (20 cm.), lecture de la hauteur de la colonne blanche de plasma qui surmonte les globules rouges au bout de 1 heure, 2 heures et 24 heures.

Les chiffres normaux sont 5 à 10 mm. au bout de 1 heure, 10 à 20 mm. au bout de 2 heures, plus élevés chez la femme et l'enfant que chez l'homme.

Une partie du sang citraté était agité un instant puis aspiré dans une pipette, l'autre partie du même sang dans une autre

pipette exactement semblable après agitation de même durée avec une trace soit d'octanol pur, soit de solution d'octanol dans l'éthanol à 33 % ou même de solution aqueuse, les résultats sont analogues.

L'abaissement de T. S. ainsi déterminé s'est toujours accompagné d'un ralentissement considérable de la V. S. G. qu'il s'agisse de sangs normaux ou de sangs à V. S. G. accélérées.

Exemples :

	1 heure	2 heures	24 heures
Sang pur citaté.	18	25	42
Rhumatisant :			
Sang+octanol in éthanol 33 %	2	3	16
Sang pur citaté	3	7	52
Maladie de Friedreich :			
Id.+octanol.	0	0	12
Sang pur citaté	45	80	110
Rhumatisme :			
Id.+octanol (solution aqueuse)	3	5	34
Sang pur citaté.	45	70	110
Rhumatisme :			
Id.+octanol in éthanol 33 %	30	59	110
Sang pur citaté.	24	50	96
Hypertension :			
Id.+octanol in éthanol 33 %	14	30	78
Etc...			

Il y a donc une influence manifeste qui peut aller jusqu'à ralentir de 15 fois la V. S. G. Evidemment il ne s'agit que d'un effet sur la *vitesse* de sédimentation des globules. Les deux chiffres (sang pur et sang octanolé) finissent toujours par se rejoindre. Mais au bout d'un temps très long. Normalement, on ne fait pas de lecture après 24 heures, parce qu'à ce moment la sédimentation est finie, après adjonction d'alcool octylique elle se poursuit pendant trois ou quatre jours.

— *In vivo*, l'effet sur la V. S. G. semble être analogue dans le trop petit nombre de cas où nous avons pu l'étudier.

8. Hémolyse.

Certains auteurs remarquant que beaucoup de substan-

ces tensio-négatives étaient hémolytiques (venins, saponines, sels biliaires) avaient conclu à une influence de l'abaissement de T. S.

Joannidès (81) a montré que le taurocholate de soude est tensio-négatif et hémolytique. Si on le fait agir en présence de sérum, d'ascite, de gélose, de gélatine, de gomme arabique qui gênent la chute de T. S., il n'y a pas d'hémolyse. Si alors on ajoute de l'hyposulfite de Na qui fait baisser la T. S. des colloïdes protecteurs, les globules rouges se détruisent.

En réalité, Lumière et Rétif (116), Lumière et Mme Grange (117) ont établi qu'aucune proportionnalité n'existe entre les deux phénomènes. Les corps très hémolytiques agissent même dilués et avec un changement de T. S. minime ou nul. Les composés moins actifs exigent une grande baisse de T. S. pour détruire les globules rouges.

L'alcool octylique strictement pur n'est nullement hémolytique. Si on ajoute à du sang, soit de l'octanol pur, soit sa solution éthylique à 33 %, même en forte quantité, soit sa solution dans le sérum physiologique, il n'y a pas d'hémolyse.

Il n'en est plus de même si l'octanol est un peu vieux ou oxydé et dans ce cas tout de suite le plasma surnageant prend une teinte rosée.

Nous verrons qu'un grand nombre de corps pourtant très voisins de l'octanol tant par leur tensio-activité que par leurs effets physiologiques (linalol, citronellol, etc...) déterminent de l'hémolyse.

Il résulte de ces faits que :

— L'hémolyse n'a rien à voir avec l'abaissement de T. S. puisque l'octanol très tensio-actif pourtant ne la détermine pas (alors que d'autres substances à peu près analogues au point de vue de la T. S. la donnent).

— En clinique l'octanol sera préférable aux autres corps puisqu'il n'est pas hémolytique.

9. *Ferments du sang.*

Nous rappellerons à ce propos les divers travaux sur les rapports entre T. S. et ferments.

Il pouvait sembler logique de penser que l'abaissement de T. S. favorisait la mise en liberté des ferments sanguins et permettait ensuite de les retrouver en plus grande abondance dans le plasma.

Inversement, beaucoup d'auteurs expliquent l'activité fermentaire par des modifications de T. S.

L'expérience ne confirme pourtant pas nettement ces deux hypothèses.

Activité fermentaire et T. S.:

Gramenitzki (63) a montré que les solutions actives de ferments ont une T. S. semblable à celle de l'eau. Si on les chauffe elles perdent toutes leurs propriétés et leur T. S. s'abaisse. Ensuite se produit une régénération spontanée de l'action fermentaire et parallèlement la T. S. remonte peu à peu à la normale.

Traube (165), Kisch et Remertz (85) ont trouvé un abaissement analogue de la T. S. d'un sérum porté à 56°. Cet abaissement spontanément irréversible disparaît dès qu'on ajoute à ce sérum inactivé un peu de sérum actif.

Lecomte du Nouy (109) a obtenu des résultats analogues quoique moins marqués (sauf à la concentration critique de 1/10.000). Rappelons que la température de 56° est celle à laquelle il faut porter le sérum pour en faire disparaître le complément.

Smorodinzew et Adowa (153) sont arrivés à des conclusions absolument opposées en expérimentant sur la pepsine. Pour eux, ce sont les solutions les plus actives qui ont la T. S. la plus basse. Il est vrai qu'il ne s'agissait pas du même ferment et que les mesures de T. S. n'ont pas été faites de la même façon.

Nord (128, 129) a montré qu'une solution colloïdale de zymase gelée, puis réchauffée voyait monter à la fois son activité et sa T. S. et attribue ces phénomènes à l'augmentation de surface des colloïdes par le gel.

En résumé, il a été impossible jusqu'ici d'élucider d'une façon définitive les rapports entre l'activité des ferments et leur T. S.

Modifications de la T. S. et changement des activités fermentaires.

Les résultats sont tout aussi peu convaincants.

Pour Chapman (29) l'adjonction de substances tensio-actives diminue l'activité fermentaire du sang.

Gentile (59) a ajouté au sang de la bile *in vitro* et *in vivo*, sans trouver aucune différence dans le pouvoir anti-tryptique.

Epstein (51) a étudié l'effet des alcools monovalents sur la tyrosinase, il distingue trois facteurs dans leur action :

— la chute de T. S. qui est stimulante ;

— l'influence des groupements OH ;

— et le fait que l'enzyme est chassée de la surface par l'alcool qui sont déprimantes.

Le résultat final est la somme algébrique de ces trois facteurs.

Pour Zeller (174), les substances tensio-négatives sont activantes des ferments en petite quantités et inhibitrices en grande quantité. L'action excitante manque d'ailleurs souvent pour les corps très déprimants de la T. S. parmi lesquels cet auteur place justement l'alcool octylique.

Notre ami Paris, qui a étudié l'amylase du plasma après adjonction d'octanol *in vivo* et *in vitro*, n'a pu mettre en évidence aucune modification de l'activité fermentaire malgré une chute de T. S. très marquée.

La question (où il est difficile d'ailleurs de démêler les actions physiques des actions chimiques) reste encore en suspens. Il n'y a pas de preuve expérimentale des relations entre la T. S. et les ferments.

10. Glycémie.

L'injection d'octanol ne semble entraîner par elle-même aucune modification de la glycémie (Paris). Mais des expériences plus nombreuses sont nécessaires. Rappelons

qu'inversement les modifications de la glycémie n'agissent pas sensiblement sur la T. S. du sang. En particulier l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par ingestion de glucose ne s'accompagne d'aucun changement de la T. S.

11. *Viscosité.*

Il n'y a pas d'influence des injections d'octanol sur la viscosité sanguine ni chez le chien, ni chez l'homme. Ceci prouve bien qu'il n'existe nul parallélisme entre la viscosité et la T. S. du sang. On sait que dans l'hypertension artérielle on a voulu faire jouer un rôle à l'augmentation de la viscosité sanguine qui est très inconstante.

Le fait est vrai en hydraulique pure, il est bien moins applicable en physiologie. Il faut de grandes quantités de gomme ou de gélatine pour augmenter sensiblement la viscosité sanguine, il en faut des doses énormes pour élever d'une façon fugace la T. A. (Bouckaert et Czarnecki (16).

L'injection de sérum gélatiné ne détermine aucune hypertension.

Si on s'adresse à un corps comme la glycérine qui est très visqueux et légèrement tensio-négatif (110 gouttes au lieu de 100), c'est la tensio-négativité qui l'emporte car l'injection de 2 cc. de glycérine intraveineux à un lapin de 15 à 1.700 grammes provoque un abaissement modéré (1 à 2 cm.) de la tension artérielle.

12. *Intestin isolé.*

L'octanol inhibe le péristaltisme intestinal ; il suffit de plonger un intestin isolé dans une cuve pleine de liquide de Tyrode oxygéné et additionné d'octanol à saturation pour voir ses contractions se ralentir, diminuer d'ampleur et au bout d'une dizaine de secondes s'arrêter complètement.

5 gouttes de solution éthylique à 33 % pour 5 litres de Tyrode amènent l'immobilité intestinale totale ; une goutte ralentit déjà notablement le péristaltisme.

Il y a là une action sympathicomimétique que nous al-

lons retrouver en étudiant les rapports de l'octanol avec divers agents pharmacodynamiques. D'ailleurs, même sur l'intestin si on ajoute dans ce Tyrode octanolé 1 cc. de solution de nitrate de pilocarpine à 1 % pour 5 litres de liquide, les mouvements reprennent. Inversement, les effets paralysants de l'adréanline (1/5 de cc. de solution au 1/10.000) sont renforcés par l'adjonction d'octanol.

13. Pupille.

Une goutte d'octanol pur déposée sur la pupille d'un lapin détermine de la mydriase.

14. Rapports de l'alcool octylique avec divers agents pharmacologiques.

a) Rapports avec les excitants du vague :

D'une façon générale on peut dire qu'il y a *antagonisme* entre l'octanol et les excitants du vague.

La *pilocarpine* un peu hypotensive elle-même à la dose de 1/10 de mmgr. par kg diminue nettement l'action hypotensive de l'octanol comme elle s'oppose à son influence sur l'intestin isolé. Elle ne change rien par contre à son effet sur la T. S. du sang.

La *vagotonine* à la dose de 0 gr. 001 par kg d'animal inhibe presque complètement l'hypotension octanolique. Elle-même provoque une baisse considérable de T. A. très brusque avec ralentissement considérable ou même arrêt du cœur. Après 15 secondes environ, la tension revient à la normale ou plutôt au-dessus de la normale (hypertension compensatrice). Si à ce moment on injecte de l'octanol on n'a plus aucun résultat ou une baisse de T. A. insignifiante.

Le *formol* a été signalé par Gautrelet et Vechiu (58) comme un puissant excitant du vague. Après injection de 1/2 à 1 ctgr. de formol par kg l'octanol n'amène plus qu'une chute de T. A. extrêmement faible.

b) Rapports avec les paralysants du vague.

Il y a *synergie* entre l'octanol et les paralysants du vague.

L'*atropine* à la dose de 1/2 à 2 mmgr. par kg renforce l'effet de notre corps. L'hypotension est plus profonde et plus prolongée. Les chiens rebelles deviennent sensibles à la drogue même s'ils ont été préalablement soumis à la pilocarpine ou au formol.

Il n'y a pas d'hypertension compensatrice après l'action de l'octanol, même chez les chiens atropinés.

Asher et Scheinfinkel (5) ont signalé chez la grenouille qu'on détermine une inversion de l'action de l'*atropine* avec la solution aqueuse d'octanol. Nous n'avons retrouvé cet effet chez le chien ni avec la solution aqueuse, ni avec la solution éthylique.

Rappelons que la *section des vagues* agit de même et que les chiens naturellement sympathicotoniques sont plus influencés par l'alcool octylique que les vagotoniques.

c) *Rapports avec les excitants de l'orthosympathique.*

Là encore il y a une *synergie* pharmacologique manifeste.

Adrénaline et octanol, malgré leurs propriétés opposées vis-à-vis de la T. A., se renforcent mutuellement.

L'injection de 1/20 de mmgr. par kg d'*adrénaline* entraîne une hypertension violente et immédiate. Si au cours de cette hypertension on injecte 1 cc. par kg de la solution éthylique d'octanol, on observe la courbe typique avec baisse progressive en deux temps, mais baisse bien plus forte que normalement après une seule injection.

Inversement si on commence par injecter l'octanol et qu'en pleine hypotension on fasse 1/20 de mmgr. par kg d'*adrénaline*, immédiatement se produit une hypertension en fusée plus intense encore que normalement. Un de nos chiens est passé ainsi d'une T. A. de 5 cm. de Hg à une T. A. de 23 en trois secondes.

Enfin, si on injecte dans la même seringue *adrénaline* et octanol, l'*adrénaline* a une action plus rapide, presque immédiate et on voit la T. A. monter. Au bout de quelques secondes la courbe typique de l'octanol apparaît, la T. A. baissant progressivement.

La somme algébrique des deux actions est un peu en faveur de l'*adrénaline* et se traduit par une hypertension de 1 ou 2 cm., mais l'effet de l'octanol est bien plus prolongé et au bout d'une demi-minute, c'est au contraire de l'hypotension qu'on observe après quoi tout revient à la normale.

L'éphédrine à la dose de 0 gr. 001 par kg se comporte de même mais avec une action plus progressive.

d) *Rapports avec les paralysants de l'orthosympathique.*

Antagoniste des excitants du vague, synergique des paralysants du pneumogastrique et des excitants du sympathique, tout permettait de supposer que l'octanol s'opposerait aux paralysants de l'ortho-sympathique. Mais l'expérience, là, dément la théorie et montre une action beaucoup plus complexe.

— *Yohimbine* : A la dose de 0 gr. 001 à 0 gr. 002 par kg, donnée avant l'octanol elle renforce son action (une cause d'erreur est d'ailleurs constituée par son effet vasodilatateur pelvien) — après lui, elle détermine une syncope mortelle (cf. plus loin histamine). Ces faits observés sur trop peu de cas demanderaient une confirmation expérimentale.

— *Ergotamine* : Il y a un renforcement considérable des deux corps l'un par l'autre. L'ergotamine étant injectée à la dose de 4/10 de mmgr. par kg, il suffit d'1 ou 2 cc. de solution éthylique à 33 % d'octanol par kg pour entraîner la mort et l'hypotension pour de faibles doses est bien plus forte que normalement. Peu importe si l'on commence par injecter l'octanol ou l'ergotamine. On peut d'ailleurs se demander si cette synergie octanolo-ergotanimique n'est pas due à l'action paralysante de l'ergotamine sur le sinus carotidien.

En résumé, l'octanol se comporte plutôt au point de vue pharmacodynamique, comme un corps orthosympathicomimétique. Il accélère le cœur et réduit les oscillations, il détermine de la vaso-constriction, il inhibe le péristaltisme intestinal, il est antagoniste des excitants du vague, synergique des paralysants du vague et des excitants du sympathique.

Mais loin d'être antagoniste des paralysants du sympathique, il est nettement renforcé par eux et les renforce au point d'abaisser leur dose minima mortelle. Il est vrai que

la légitimité de ce groupe n'est pas admise par de nombreux auteurs qui considèrent que l'on range à tort ensemble des corps hétérogènes et dont l'influence sur le sympathique n'est que secondaire par rapport aux autres perturbations physiologiques qu'ils entraînent.

En tout cas, les effets de l'octanol sur la T. S. du sang, la coagulation, la T. A., la diurèse, etc... ne peuvent s'expliquer par son action sur le système neurovégétatif (au contraire, il devrait être hypertenseur, antidiurétique, etc...) et montrent bien que ses rapports avec le pneumogastrique, le sympathique et les substances qui les influencent, pour intéressante que soit leur étude, sont loin de représenter toutes ses façons d'agir sur l'organisme et sont même d'une importance secondaire par rapport à un autre mécanisme que nous pensons être sa tensio-négativité, puisque nous verrons qu'on retrouve des modifications physiologiques semblables déterminées par tous les agents qui abaissent la T. S.

e) *Rapports avec des corps divers.*

— *Histamine* : Lorsqu'on injecte à un chien 0 gr. 002 par kg d'histamine on détermine une hypotension profonde et assez prolongée. Si on attend le retour de la T. A. à la normale puis qu'on injecte 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 % d'octanol, l'action est très nettement plus intense que celle qui est normale à une première injection: une chute de 6 ou 8 cm. de Hg n'est pas rare.

Il y a donc renforcement de l'octanol par l'histamine. Notons d'ailleurs que celle-ci est un peu tensio-négative, ce qui peut expliquer les faits par une action cumulative sur la T. S.

Si au contraire on commence par l'octanol et qu'on injecte après retour de la T. A. à la normale la même dose d'histamine, on observe une hypotension profonde, non compensée et souvent même la mort survient en quelques secondes avec arrêt du cœur pour une dose d'histamine nullement mortelle par elle-même. Il y a donc une sorte

de sensibilisation de l'organisme par l'octanol à l'histamine. Y a-t-il une meilleure absorption du produit à cause des modifications de la T. S. ? : à cette dose d'octanol n'apparaît aucun changement décelable de la T. S.

Peut-on parler d'une véritable syncope octanol-histaminique ? Nos expériences ne sont pas assez nombreuses (5 chiens) pour nous permettre de conclure.

— *Acétylcholine* :

Elle est plutôt excitante du X mais d'une façon très transitoire. Contrairement à ce que nous avons cru un moment, il n'y a aucune influence de l'acétylcholine sur l'octanol ou inversement.

L'octanol n'empêche pas l'inversion de l'acétylcholine par l'atropine.

— *Spartéine* :

La spartéine a été signalée par Hazard comme un paralysant des cellules ganglionnaires. On aurait pu penser qu'il y aurait un renforcement de l'octanol par inhibition du système régulateur de la tension. Après injection de 0 gr. 02 par kg de spartéine on n'observe pas en réalité de modification notable de l'hypotension octanolique.

Enfin, si on injecte les deux corps en même temps, c'est l'octanol qui l'emporte et la T. A. baisse mais faiblement (tandis que la spartéine seule est hypertensive).

— *Lobéline* :

Un signe important de l'intoxication par l'alcool octylique étant l'apnée, nous avons cherché si la lobéline, excitant du centre respiratoire, ne pouvait lutter contre cette intoxication.

L'injection intraveineuse de 1/2 à 2 mmgr. par kg de chlorhydrate de lobéline nous a donné après l'injection présumée mortelle d'octanol, une reprise de la respiration et une remontée de la T. A.; mais toujours ces phénomènes ont été transitoires (durant quelques secondes seulement) et le chien a fini par mourir quand même.

Signalons à ce propos que l'adrénaline peut quelquefois en remontant la T. A. être un antidote de la mort par

l'octanol, mais en général son action n'est que passagère elle aussi.

— *Alcool allylique* :

Nous avons essayé ce corps parce qu'il est tensio-négatif et nous le retrouverons à ce propos, et c'est par hasard que nous avons observé sa puissante action sur la respiration.

L'injection intraveineuse de 1 cc. par kg de solution aqueuse d'alcool allylique à 5 % détermine une excitation de la respiration, d'ailleurs extrêmement variable dans son intensité tantôt forte (jusqu'à 80 respirations par minute), tantôt peu marquée au contraire.

L'apnée de l'octanol est en général supprimée par l'alcool allylique même après 3 ou 4 injections de 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 % et l'hyperventilation ainsi déclenchée permet quelquefois au corps d'être éliminé et à la T. A. de remonter. L'haleine du chien prend une forte odeur de moutarde. L'hyperpnée dans ces cas favorables dure pendant très longtemps (des heures) et si on refait de l'octanol il cesse d'être actif (cf. les résultats analogues par hyperventilation artificielle). Nous verrons que l'alcool allylique est très peu toxique mais irritant pour les poumons. Il y a néanmoins là un phénomène qui mérite d'être signalé pour complément de recherches.

— *Chocs* :

L'abaissement de T. S. rendant les solutions colloïdales plus stables serait susceptible de protéger l'organisme contre les chocs pour certains auteurs comme Kopaczewski (93).

Les injections d'octanol ne nous ont semblé exercer aucune influence sur le choc par le lait, l'électrargol, la peptone, intraveineuses. Mais nos expériences sont trop peu nombreuses pour nous permettre une opinion définitive sur ce point.

15. *Action hypnotique.*

L'octanol est considéré par Fuhner comme un anesthésique général. Cette propriété commune à presque tous les

alcools, peut expliquer certains faits cliniques. Il existe aussi un effet sur la sensibilité locale et les chronaxies, minutieusement décrit par Schweder et Macht (151).

En conclusion de cette longue étude physiologique sur l'alcool octylique, quelques points particuliers ressortent :

— action sur la T. S. du sang d'abord compensée et quand elle cesse de l'être, signes d'intoxication bulbaire.

— réduction considérable *in vitro* et *in vivo* du temps de coagulation des sangs même altérés mais à qui ne manque pas complètement un élément indispensable à la coagulation.

— ralentissement de la vitesse de sédimentation globulaire, toutes ces actions sur le sang ne s'accompagnant d'aucune hémolyse.

— hypotension douce, progressive, prolongée, parallèle à l'effet sur la T. S., cumulative, ne s'accompagnant jamais d'hypertension compensatrice ou de signes de souffrance du cœur.

— diurèse considérable, même avec de très faibles doses, malgré l'existence préalable d'une vaso-constriction rénale intense.

— action sympathicomimétique accessoire et qui n'explique nullement les effets physiologiques observés.

La plupart de ces phénomènes se retrouvent lorsqu'on administre n'importe quelle substance tensio-négative, mais ils sont alors rendus plus ou moins nets, soit par la toxicité du produit qui empêche d'en donner des doses suffisantes, soit par des actions secondaires (vasomotrices surtout) qui les exagèrent ou les atténuent.

Les autres substances tensio-négatives

Certaines, comme les sels biliaries, sont connues depuis longtemps dans leurs effets physiologiques. D'autres comme les savons ont été étudiées plus récemment. L'hypothèse d'une propriété commune aux composés tensio-négatifs a été faite à propos des médicaments antilépreux par Adams cité par Tiffeneau (161). Avec MM. Clerc et

Paris (36) nous nous sommes adressé à une certaine quantité de corps très différents les uns des autres. Leur grand nombre et leur moindre intérêt pratique (puisque la plupart n'auraient pas l'application à la clinique humaine qu'a l'octanol) ne nous ont pas permis une investigation complète de leurs propriétés et c'est surtout leur effet sur la T. S. du sang, la T. A. et la coagulation qui nous ont arrêté.

On peut diviser les agents tensio-négatifs étudiés en plusieurs groupes :

- Les dérivés octyliques.
- Les essences végétales.
- Les éléments de ces essences.
- La série des alcools.
- Les corps divers qui n'entrent pas dans les catégories précédentes.

Les dérivés octyliques

Beaucoup de dérivés de l'octanol se montrent extrêmement tensio-négatifs quoique moins qu'il ne l'est lui-même. Ils sont tous plus toxiques et moins actifs que lui.

L'aldéhyde octylique a déjà été étudié plus haut ainsi que l'acide caprylique.

L'alcool octylique secondaire ou caprylique est toujours mélangé à l'octanol primaire dans les produits du commerce. Il est moins coûteux et plus facile à trouver. Sa tensio-négativité est à peu près semblable. La solution saturée dans l'éthanol à 33 % donne 250 gouttes à notre compte-gouttes, 32 dynes-cm. 1 au tensiomètre de Lecomte du Nouy.

Mais l'octanol secondaire présente par rapport à son homologue primaire des inconvénients considérables :

1° Ce n'est pas un corps pur mais un mélange d'isomères tel qu'on n'est jamais certain d'employer deux fois de suite le même agent chimique.

2° Il est hémolytique même à très faibles doses.

3° Il est plus toxique : 2 cc. par kg de solution éthylique suffisent à tuer un chien.

4° Il est moins hypotenseur, 2 fois 1/2 moins environ dans les expériences comparatives, faites sur le même chien alternativement avec les alcools primaire et secondaire. La courbe de T. A. est la même avec les phases de brady et de tachycardie, de grandes et de petites oscillations ; il n'y a pas d'apnée.

5° Son action sur la T. S. et la coagulation du sang est analogue à celle de l'octanol primaire.

En somme, ce corps a contre son emploi pratique de nombreux défauts tels qu'on devra s'attacher à purifier les solutions utilisées en clinique de toute trace d'octanol secondaire.

Mais on retrouve nettement pour lui les propriétés hypotensives (avec la courbe si spéciale de la T. A.), coagulante, et tensio-négative sanguine communes aux corps qui abaissent la T. S.

— *L'œnanthol* :

On peut rapprocher de l'aldéhyde octylique qui a été étudié aux impuretés de l'octanol, l'*aldéhyde heptylique* ou *œnanthol*. Ce corps, dont la solubilité est à peu près analogue à celle de l'alcool en C^s, présente une tensio-négativité relativement faible, 150 à 160 gouttes pour 5 cc. de solution aqueuse saturée.

Il est peu toxique immédiatement et nous avons pu injecter à un chien dans la saphène, en plusieurs fois très rapprochées, 100 cc. de sa solution saturée dans l'éthanol à 33 %, sans déterminer aucun trouble.

Les premières injections donnent simplement une réduction très transitoire des oscillations. Puis vers le soixantième cc. apparaît une courbe d'hypotension tout à fait analogue à celle de l'octanol avec ses deux phases vagale courte puis sympathique, mais en beaucoup plus petit. Jamais la T. A. ne baisse de plus de 2 ou 3 cm. de Hg.

La T. S. du sang ne bouge pas aux premières piqûres,

puis elle s'abaisse à 110 gouttes, pas plus. Il y a donc un parallélisme net avec l'effet sur la T. A.

Enfin, dans certains cas, on peut observer une légère hypertension compensatrice.

De ces faits il ressort que l'œnanthol n'a pas d'intérêt en clinique, mais qu'il vérifie bien la loi générale d'action des substances tensio-négatives.

Il a une activité parallèle dans son sens et son intensité sur la T. S. et la T. A. et sa courbe d'hypotension présente l'aspect en deux temps successifs que nous avons toujours retrouvé jusqu'ici.

— *L'acétate d'octyle* ($\text{CH}^3\text{COOC}^8\text{H}^{17}$) n'est pas plus utilisable. La solution aqueuse saturée a une T. S. de 130 à 150 gouttes. Ce corps est très actif mais assez toxique, 1/10 de cc. par kg suffit à amener la mort. 1/20 de cc. par kg intraveineux amène une réduction considérable des oscillations. En même temps, la T. S. du sang passe de 100 à 105 gouttes, la T. A., elle, ne bouge pas.

Une deuxième injection de la même dose détermine l'abaissement de la T. S. à 115 gouttes ; en même temps, lentement et progressivement la T. A. s'abaisse jusqu'à la mort. Il n'y a pas d'apnée.

L'effet sur la T. S. se montre donc plus sensible que celui sur la T. A.

La courbe d'hypotension n'a pas cette fois l'aspect caractéristique mais il faut remarquer que nous avons injecté le corps pur et non sa solution et le graphique ressemble à ceux de l'octanol pur.

L'expérience mériterait d'être reprise avec les solutions.

- - *Le succinate d'octyle* a une T. S. de 160 gouttes ; à la dose de 1 cc. par kg de solution neutre aqueuse saturée de succinate double de Na et d'octyle, il n'entraîne qu'une réduction des oscillations et une hypotension de 1/2 ou 1 cm. Les solutions alcalines sont totalement inactives.

— *Le caprylate d'éthyle* donne 130 gouttes pour 5 cc. de solution aqueuse. Injecté à la dose de 1/2 à 1 cc. par kg de

solution éthylique à 33 %, il n'amène qu'une hypotension insignifiante. Par contre, il provoque une brève apnée et donne la courbe avec double aspect des oscillations si spéciale.

Une hypertension compensatrice bien plus nette que la baisse de la T. A. vient ensuite. La T. S. du sang ne bouge pas.

Ce corps est très hémolytique et on ne peut en injecter plus sans déterminer des troubles qui fausseraient l'expérience.

En résumé, on voit que tous les dérivés octyliques sont tensio-négatifs, mais plus ou moins. Leur action sur la T. A. suit assez fidèlement celle sur la T. S., compte tenu de la toxicité qui ne permet pas d'injecter des doses identiques des divers produits et provoque des réactions qui peuvent masquer l'influence de la seule tensio-négativité. Aucun d'eux n'a d'intérêt pratique et n'est applicable à la thérapeutique humaine.

Nous avons cherché ensuite si certaines essences végétales n'étaient pas tensio-négatives et dans l'affirmative, si elles se conformaient à notre hypothèse pharmacodynamique. Nous allons voir qu'elles l'ont confirmée pleinement.

Les essences végétales

Un grand nombre d'essences végétales abaissent la T. S. comme on s'en assurera par la liste suivante des solutions aqueuses saturées :

Essence de citron : 145 gouttes.

Essence de thym : 160 gouttes.

Essence de cannelle : 150 gouttes.

Essence de girofle : 150 gouttes.

Essence d'anis : 125 gouttes.

Essence d'eucalyptus : 130 gouttes.

Essence de santal : 125 gouttes.

Essence de géranium : 175 gouttes.

Essence de lavande : 200 gouttes.

C'est à ces deux dernières, les plus tensio-négatives, qu'avec MM. Clerc et Paris (36, 40), nous avons limité notre expérimentation (sans préjudice de l'étude des constituants des autres essences qui a été faite ensuite).

Il est absolument indispensable évidemment d'opérer avec des produits de composition aussi constante que possible pour obtenir des résultats valables.

— *L'essence de géranium rosat* est un liquide brunâtre d'odeur assez agréable, de densité 0,892 à 0,904, retiré du *Pelargonium capitatum*. Nous avons employé la solution éthylrique à 33 %. Elle est très *voisine de l'octanol* au point de vue physiologique :

Elle exerce sur la T. S. du sang une action déprimante très nette puisqu'après 3 injections de 1 cc. par kg dans l'une de nos expériences, la T. S. sanguine est tombée à 150 gouttes, abaissement vraiment considérable.

Son action *hypotensive* est absolument parallèle à sa tensio-négativité. La première injection détermine une chute de 3 ou 4 cm. et l'effet s'exagère aux injections suivantes jusqu'à atteindre 10 à 12 cm. (la T. A. se réduisant à 2 cm.).

La courbe a la forme de celle de l'octanol : courte bradycardie avec grandes oscillations, très bref palier, puis tachycardie et réduction des oscillations. La respiration est ralentie sans être supprimée. La loi de concomitance entre la tensio-négativité et l'hypotension est donc vérifiée.

Nous n'avons pas poussé plus loin les recherches parce que nous nous sommes surtout attaché aux constituants de cette essence, que nous retrouverons ultérieurement.

— *Essence de lavande* :

Nous avons expérimenté avec l'essence de lavande du Codex, liquide jaune verdâtre, d'odeur agréable.

Sa solution aqueuse saturée donne 200 gouttes pour 5 cc. Nous avons utilisé chez le chien la solution éthylrique à 33 %. L'essence de lavande est *extrêmement tensio-négative* « *in vivo* ». C'est le corps de tous ceux que nous avons

expérimentés qui abaisse le plus la T. S. du sang *circulant*.

Après deux injections seulement de 1 cc. par kg de solution éthylique, nous avons observé dans un cas, une T. S. du sang total de 170 *gouttes*, chiffre record.

Des quantités de 150 gouttes sont atteintes très facilement chez des chiens moins sensibles. La lavande voisine de l'octanol pour la tensio-négativité, déprime donc plus que lui la T. S. du milieu intérieur *in vivo*. Peut-être est-ce dû à son mélange plus facile avec le sang dans lequel elle est bien plus soluble que l'alcool en C⁸.

L'action *hypotensive* de l'essence de lavande est constante dans son existence, mais très variable dans son intensité. Tantôt on n'obtient même après 2 ou 3 injections de 1 cc. par kg qu'une baisse de 3 à 4 cm.; tantôt, au contraire (et d'une façon parallèle à l'influence sur la T. S.) la chute est extrêmement forte.

Dans le cas cité plus haut qui avait atteint 170 gouttes, à l'injection du deuxième cc. de solution, la T. A. est tombée de 9 cm. et s'est maintenue basse pendant 3 minutes, après quoi elle est revenue à la normale (tandis que la T. S. ne revenait qu'à 110 gouttes). L'hypotension est donc moins durable que celle de l'octanol.

Il y a une réduction considérable des *oscillations* qui deviennent quelquefois imperceptibles, donnant au graphique de T. A. l'aspect d'une ligne à peine tremblée. Par contre, la phase de grandes oscillations fait défaut. L'apnée est de règle et persiste pendant longtemps. C'est dès que la respiration reprend que la T. A. commence à remonter.

L'essence de lavande réduit le *temps de coagulation* dans les mêmes proportions que l'octanol. *In vivo*, après injection de 2 cc. par kg, voici quelques chiffres obtenus par la technique qui a été exposée à propos de l'alcool octylique:

- 12 minutes à 2 minutes;
- 8 minutes à 3 minutes ;
- 9 minutes à 2 minutes, etc...

L'essence de lavande comme l'octanol *renforce* l'action de l'histamine : après 2 ou 3 cc. par kg de lavande, il suffit de 3 mmgr. d'histamine par kg pour tuer le chien.

L'ergotamine semble renforcée également, sans que cet effet soit aussi net que celui sur l'histamine.

En résumé, les propriétés de la lavande sont extrêmement proches de celles de l'octanol, mais avec un effet hypotenseur moins constant et plus transitoire.

L'essence de géranium et surtout l'essence de lavande sont peut-être susceptibles d'applications cliniques, car elles sont peu toxiques et très actives.

Mais elles ont l'inconvénient de toutes les essences végétales : elles se composent d'un mélange de corps dont les proportions ne sont pas strictement définies au point de vue chimique, si bien qu'on n'est pas sûr d'expérimenter toujours avec exactement la même substance. De plus, ces expériences ne permettent pas d'éliminer avec certitude l'éventualité d'effets toxiques à retardement. C'est ce qui nous a amené à nous adresser ensuite aux constituants que l'on peut extraire de diverses essences végétales.

Les éléments des essences végétales

De nombreux composés chimiques dérivés des essences végétales ont été étudiés par nous, mais les plus intéressants, les plus actifs, les plus utilisables pratiquement sont les alcools qu'elles renferment et qui seront exposés au chapitre suivant.

Nous passerons rapidement en revue ici les autres corps expérimentés.

— Acétate de linalyle :

C'est un des constituants de l'essence de lavande et de l'essence de bergamote qui en contiennent 35 à 40 %.

Sa T. S. en solution aqueuse est de 160 gouttes. Elle a un titre très faible (moins de 1/1.000).

Après deux injections de 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 % de ce corps, la T. S. du sang circulant tombe de 100 à 110 gouttes.

L'effet sur la T. A. est faible dans son intensité (2 ou 3 cm.), mais très typique dans sa forme. Il y a une phase de baisse légère avec bradycardie et grandes oscillations; puis la T. A. remonte nettement et elle baisse ensuite à nouveau en même temps que les oscillations se réduisent et que le cœur s'accélère. La respiration est diminuée ou supprimée durant quelques instants. Lorsque la T. A. est revenue à la normale, on observe au contraire de grandes respirations comme de compensation, et la courbe de T. A. dessine des oscillations respiratoires d'amplitude plus grande qu'auparavant.

— *Acétate de géranyle* :

C'est un corps huileux peu soluble dans l'eau; un constituant de l'essence de géranium rosat qui en contient environ 20 %. Sa solution aqueuse donne 140 gouttes pour 5 cc. en milieu neutre.

Ce corps est un peu hypotenseur; à la dose de 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 %, il abaisse la T. A. de 1 à 1 cm. 5 et détermine de l'apnée.

La courbe prend un aspect particulier du fait que c'est la phase de petites oscillations qui vient la première, et celle de grandes oscillations qui lui succède au moment où la T. A. remonte vers la normale.

— *Acide pélargonique* :

C'est également un constituant de l'essence de géranium rosat. C'est l'acide gras en C⁹ en chaîne droite. Il est peu soluble dans l'eau.

Sa tensio-négativité est forte, puisqu'en solution saturée dans l'alcool éthylique à 33 % il donne 200 gouttes pour 5 cc.

Malheureusement, il est très toxique et son injection au chien à dose de 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 % qui ne détermine qu'une hypotension très légère (1/2 à 1 cc.), déchaîne des irrégularités respiratoires et cardiaques qui faussent tout et empêchent l'observation exacte des phénomènes. Il est d'ailleurs fortement hémolytique.

En réalité, les éléments intéressants des essences ce sont leurs alcools, linalol, citronellol, géraniol, terpinéol, etc..., qui méritent une étude plus détaillée.

Les alcools

Presque tous les alcools sont plus ou moins tensio-négatifs.

— *Dans les alcools primaires en chaîne droite*, d'après la règle de Traube, on sait que la tensio-négativité croît avec le nombre d'atomes de C.

Il était intéressant de vérifier si l'action sur la T. A. variait dans le même sens. Il en est bien ainsi, de l'octanol à l'alcool méthylique, l'action hypotensive va en diminuant, c'est-à-dire qu'il faut des doses de plus en plus fortes de corps pour obtenir la même baisse de tension. L'alcool amylique seul est un peu plus hypotenseur qu'il ne le devrait mais c'est qu'il joint à son action sur la T. S. un effet vaso-dilatateur, d'où une activité totale sur la T. A. très forte, grâce à ce double mécanisme.

— *Alcool heptylique* ($C^7H^{15}OH$) :

C'est un corps huileux dont les propriétés physiques sont très voisines de celles de l'octanol ; simplement il est un peu plus soluble dans l'eau.

Sa solution aqueuse (titre 1/50.000 à 1/10.000) donne 200 gouttes pour 5 cc.

Son injection en solution éthylique à 33 % provoque une courbe d'hypotension semblable à celle de l'octanol mais moins marquée.

— *Alcool hexylique* ($C^6H^{13}OH$) vient ensuite.

Sa solution aqueuse donne 200 gouttes, donc une tensio-négativité analogue à celle du précédent, mais pour un titre bien plus fort (3/1.000).

On peut injecter 1 cc. par kg de la solution éthylique à 33 % (qui est au 1/10) à plusieurs reprises. La T. S. du sang après 2 cc. par kg de cette solution passe à 140 gouttes.

La T. A. baisse avec une courbe très typique en deux temps, le premier vagal, le second sympathique et une courte apnée. L'action ressemble beaucoup à celle de l'octanol, mais elle est moins intense, 5 à 6 cm. au maximum et surtout elle apparaît pour une dose bien plus grande du produit.

Enfin, signalons que l'hexanol n'est pas hémolytique. Il serait utilisable en clinique mais n'a pas d'avantage sur l'octanol qui, plus efficace à plus faible dose, doit lui être préféré.

— *L'alcool amylique* ($C^5H^{11} OH$) est très actif mais très brutal.

Nous avons utilisé la solution aqueuse à 2,5 % dont la T. S. est de 200 gouttes pour l'alcool amylique, comme pour l'alcool isoamylique.

Après 1 ou 2 cc. par kg de cette solution, la T. S. du sang vient à 105, donc une baisse très minime.

Mais la T. A., elle, dessine une chute profonde de 8 à 10 cm. avec réduction des oscillations et apnée très transitoire.

Cette hypotension dure 1/2 à 2 minutes, puis tout revient à la normale sans hypertension compensatrice. Les injections successives n'ont qu'un effet faiblement croissant, bien moins qu'avec les alcools précédents. C'est que l'alcool amylique très actif chimiquement, très oxydable, disparaît rapidement de l'organisme. Son influence très forte autant ou plus que celle de l'octanol, est donc très fugace.

L'action brutale et faiblement cumulative est sans doute attribuable à la vaso-dilatation intense que ce corps détermine.

— *Alcool butylique* (C^4H^9OH) :

Sa solution aqueuse à 2 % donne 150 gouttes par cc. Il en est de même pour l'alcool isobutylique.

1 à 2 cc. par kg de cette solution détermine une chute de T. S. du sang très forte (130 gouttes), mais très passa-

gère et une chute de T. A. de 6 à 7 cm. avec apnée, le tout durant 1/2 minute environ. L'action est donc nette mais très transitoire avec les alcools inférieurs.

L'alcool isobutylique est bien moins hypotenseur (2 ou 3 cm.) et plus toxique.

— *Alcool propylique* (C³H⁷OH) :

Sa solution à 2 % donne 120 gouttes. Nous ne l'avons essayé que chez le lapin où à la dose de 2 cc. par kg on détermine une hypotension de 2 à 3 cm. (ce qui est beaucoup chez cet animal), mais très courte (20 secondes environ).

— *Alcool éthylique* (C²H⁵OH), T. S. à 33 % : 180 gouttes.

Sa solution à 33 % n'est pas hypotensive chez le chien, même à dose de 2 ou 3 cc. par kg ou plus. Chez le lapin, la T. A. baisse de 1/2 à 1 cm.

— *Alcool méthylique* (CH³OH). T. S. : 140 gouttes à 5 %.

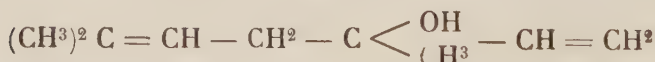
N'est pas hypotenseur mais très toxique.

Après l'étude des alcools en chaîne droite qui montre nettement le parallélisme des effets sur la T. S. et la T. A., vient celle des alcools des essences, corps très intéressants.

Linalol.

C'est un des constituants de la plus efficace des essences que nous ayons expérimentées : l'essence de lavande.

Sa formule est :



isomère du géraniol mais, on le voit, alcool tertiaire.

Il distille à 197° ; sa densité est de 0,87.

Sa solution aqueuse est franchement tensio-négative puisqu'elle donne 200 gouttes à notre compte-gouttes ; au Goiffon 48 dynes 5 ; au Lecomte du Nouy 52 dynes.

La solution éthylique à 33 % donne au Goiffon 30 d. 2, au Lecomte du Nouy : 32 d. 9.

Ses propriétés ressemblent beaucoup à celles de l'octanol.

La *toxicité* est également en moyenne de 4 cc. par kg de la solution éthylique à 33 %. La dose mortelle immédiate de corps est de 1/10 de cc. par kg, tout cela par voie intraveineuse et chez le chien.

Le linanol *abaisse la T. S. du sang circulant.*

La première injection de 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 % donne un abaissement de 5 gouttes en moyenne. La deuxième injection déprime de 25 gouttes la T. S.

Puis la chute cesse d'être compensée, la T. S. se maintient vers 110 ou 115. Toute nouvelle injection même d'une dose minime amène une chute profonde de la T. S. : 130, 140, 150 gouttes, et enfin la mort survient.

Il y a donc un parallélisme parfait avec les phénomènes qu'on détermine en injectant de l'octanol. Même analogie dans les effets sur le *temps de coagulation* qui passe *in vivo* après une injection de 1 cc. par kg de solution éthylique de :

12 minutes à 2 minutes;

8 minutes à 1 minute;

12 minutes à 2 minutes;

7 minutes à 2 minutes, etc...

In vitro l'effet est de même sens, mais moins intense (réduction de moitié en moyenne).

Mais une différence considérable est constituée par le fait que le linalol est *hémolytique* et abîme le sang avec lequel on le mélange. Peut-être cette hémolyse est-elle due en partie à ce que le linalol que nous avons employé (quoique purifié et redistillé) n'avait pourtant pas la pureté parfaite de notre alcool octylique. En dehors de ce fait il reste certainement une nocivité pour les globules rouges bien plus forte de la part du linalol que de l'octanol.

Cette hémolyse empêche de distinguer avec certitude l'effet sur la *sédimentation globulaire* : il y a manifestement un ralentissement, mais la colonne de plasma qui surnage les globules est rouge, mal délimitée d'avec eux,

encombrée de flocons d'hématies détruites, de sorte qu'une lecture exacte est impossible. Le ralentissement de la V.S.G. est environ de moitié, semble-t-il.

L'action sur la T.A. est calquée sur celle de l'octanol : même effet cumulatif, la première injection déterminant une baisse faible, les suivantes une baisse de plus en plus marquée.

La quantité dont la T. A. baisse est la même qu'avec l'octanol ou parfois même un peu plus grande (1 ou 2 cm. de plus). On trouve les mêmes phases de grandes puis de petites oscillations (la réduction est particulièrement forte ici), de brady puis de tachycardie.

La respiration est influencée de la même façon, apnée inconstante à la première injection, de plus en plus prolongée aux injections suivantes.

Le rein se contracte exactement comme après une injection d'octanol avec double croisement de la courbe de T. A.

La durée de tous ces phénomènes est semblable à celle des effets des injections d'octanol.

Enfin, le linalol pur a une action analogue à celle de l'octanol pur : hypotension douce, retardée, prolongée avec peu d'apnée et une grande réduction des oscillations.

Le linalol n'a pas d'influence fâcheuse sur le cœur, et ne détermine ni extrasystoles ni fibrillation. Enfin, d'après le trop petit nombre d'expériences que nous avons faites, le linalol partage les affinités pharmacologiques de l'octanol.

L'atropine à la dose de 2 mmgr. par kg renforce et surtout prolonge son action (durée deux fois plus longue environ).

Le formol (0 gr. 02 par kg), la pilocarpine (1/10 de mmgr. par kg) le rendent beaucoup moins efficace.

Il est renforcé par l'adrénaline (1/10 de mmgr. par kg) et la renforce quoique cet effet soit moins net que celui qu'on observe avec l'octanol.

Le benzol en inhalation empêche l'hypotension du linalol, mais pas l'éther de pétrole.

Il y a donc entre l'octanol et le linalol une similitude physiologique extraordinaire presque absolue dans tous les détails. Le point principal qui les sépare c'est la propriété hémolytique du linalol (qui donne à l'octanol une supériorité au point de vue clinique).

Nous allons voir que les autres alcools constitutifs des essences végétales ont aussi une grande parenté avec l'alcool octylique.

Géranol :

C'est l'alcool de l'essence de géranium rosat.

Formule: $(\text{CH}^3)^2\text{C} = \text{CH}-\text{CH}^2-\text{C}-\text{CH}^3 = \text{CH}-\text{CH}^2\text{OH}$,
donc alcool primaire. Sa densité est de 0,88. Son point d'ébullition 220°.

Sa solution aqueuse donne 190 gouttes, 46 dy. 7 à l'appareil de Lecomte du Nouy, 46 d. 5 au Goiffon.

Sa solution éthylique à 33 % donne au Lecomte du Nouy 35 d. 4, au Goiffon 31 d. 7.

Ses effets sont beaucoup moins intéressants que ceux du linalol quoique de même sens.

La toxicité est plus irrégulière, certains chiens supportent 4 ou 5 cc. par kg de cette solution, d'autres meurent dès le 2^e cc.

La T. S. est moins abaissée (110 gouttes après 2 cc. par kg de solution éthylique à 33 %, jamais plus de 120 gouttes).

L'action coagulante est moins marquée, abaissement de 1/3 ou de 1/2 du temps de coagulation *in vitro*. *In vivo* diminution de 1/2 ou des 2/3.

L'influence sur la V.S.G. est difficile à observer à cause de l'hémolyse.

L'effet hypotenseur existe mais il est d'intensité moyenne (2 cm. de Hg après le 1^{er} cc. par kg de solution éthylique à 33 %; à l'injection suivante : 5 cm. et vers le 4^e cc. : 7 ou 8 cm.).

Il n'y a pas de phase de grandes oscillations mais uni-

quement une réduction des oscillations. Un point très particulier au géraniol c'est l'existence dans la courbe tensionnelle au moment où la T. A. remonte, de grandes ondes, d'une durée de 20 secondes à peu près pendant lesquelles la T. A. monte et baisse, décrivant des sortes de sinusoïdes. Pendant ces ondes la T. A. peut arriver à dépasser sa valeur normale.

L'apnée est précoce, constante, durable, survivant parfois à l'hypotension.

Le *rein* présente une vaso-constriction. Le benzol en inhalations supprime les effets, l'éther de pétrole pas.

Notre géraniol était purifié et redistillé, mais malgré tout on peut se demander si l'apnée et les ondes tensionnelles ne sont pas dues à la présence d'impuretés.

On voit que ce corps possède bien les propriétés générales des agents tensio-négatifs, mais avec des caractères spéciaux qui le rendent inutilisable en pratique.

Terpinéol :

C'est un alcool cyclique préparé à partir de la terpène : $C^{10}H^{17}OH$.

Sa solution aqueuse donne 190 gouttes pour 5 cc. à notre appareil ; 46 d. 1 au Lecomte du Nouy, 43 d. 2 au Goiffon.

Sa solution éthylique à 33 % donne au Goiffon 34 d. 1 et au Lecomte du Nouy 37 d.

On peut répéter presque mot pour mot à propos de ses effets physiologiques ce qui vient d'être écrit pour le géraniol :

— *toxicité* irrégulière, mais assez faible (4 ou 5 cc. par kg de solution éthylique à 33 %);

— *baisse de la T.S.* du sang circulant modérée (pas plus de 120 gouttes);

— *action coagulante* moyenne, diminution de 1/2 *in vitro* et *in vivo* du temps de coagulation;

— *ralentissement* de la V.S.G. rendue difficile à lire par l'hémolyse;

— *vaso-constriction rénale* intense;

— *effet hypotenseur* peu marqué (un peu moins encore que pour le géraniol) :

La première injection de 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 % n'amène qu'une chute insignifiante. Après 3 ou 4 injections, on n'obtient guère plus de 4 ou 5 cm. de baisse. Il y a réduction des oscillations, apnée et inconstamment et à un moindre degré qu'avec le géraniol, de grandes ondulations de la courbe tensionnelle. Pur, ce composé est très toxique et 1/20 de cc. par kg déjà détermine une hypotension profonde et la mort.

— *Antagonisme* avec le benzol mais non l'éther de pétrole.

Ce corps s'il possède bien les propriétés générales des agents tensio-négatifs est donc pratiquement peu intéressant. Il n'en est pas de même de l'alcool que nous allons examiner maintenant le citronellol.

Citronellol.

$(\text{CH}^3)^2\text{C} = \text{CH} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH} - \text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2\text{OH}$; alcool primaire retiré de diverses essences (citronelle, géranium).

Sa densité est 0,86; son point d'ébullition 225°.

Sa solution aqueuse donne 200 gouttes et 43 d. 8 au Lecomte du Nouy, 43,4 au Goiffon; sa solution éthylique à 33 % donne au Goiffon 30 d. 2 et 34 d. 9 au Lecomte du Nouy.

Il est *peu toxique* immédiatement : les chiens supportent sans dommage 5, 6 cc. par kg de solution éthylique à 33 %. Par contre, dans un cas au bout de plusieurs heures et après de fortes quantités nous avons observé une apoplexie pulmonaire.

Pur, la dose léthale est de 1/6 de cc. par kg, plus forte donc que celle même de l'octanol.

Il est *très tensio-négatif in vivo*. Dès la première injection de 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 % la T. S. baisse à 110 gouttes et plus. Après 2 ou 3 fois la même dose, des chiffres de 150 gouttes ne sont pas rares. Et on retrouve le parallélisme entre l'action tensio-négative *in vivo* et l'influence sur la coagulation et la T. A.

La *coagulation* en effet est extrêmement accélérée; raccourcie des $\frac{2}{3}$ *in vitro*, elle atteint dans le sang circulant des chiffres 15 à 20 fois plus faibles que ceux que l'on constatait avant l'administration du corps : par exemple

15 minutes à 1 minute;

10 minutes à $\frac{1}{2}$ minute;

17 minutes à 1 minute, etc.

La *diminution de la V. S. G.* est rendue difficile à observer exactement, là encore, à cause de l'hémolyse. Il semble y avoir cependant un ralentissement marqué (de l'ordre de 3 ou 4 fois). Cette propriété hémolytique est le gros obstacle à l'emploi en clinique de citronellol. Peut-être une purification plus parfaite parviendrait-elle à la diminuer ou même à la faire disparaître.

L'*hypotension* due à ce composé est aussi nette, aussi franche, aussi intense que celle de l'octanol, mais moins durable.

La première injection de 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 % amène une baisse variable suivant la sensibilité des chiens, mais qui dans les bons cas atteint d'emblée 4 ou 5 cm. Les deux phases de grandes et de petites oscillations existent, mais les changements dans la taille des oscillations ne sont pas très importants.

La respiration n'est inhibée que pendant quelques instants. La remontée est rapide, plus qu'avec l'octanol et la courbe prend une forme assez ronde, sans le plateau en basse tension que donne l'alcool en C^s.

La deuxième injection détermine une chute de 7 à 8 cm. de Hg avec des caractères analogues à ceux du graphique précédent et les injections suivantes exagèrent les effets, la T. A. venant à 1 ou 2 cm. de Hg.

L'hypotension du citronellol pur est intéressante à cause de la toxicité faible relativement du corps. C'est une hypotension douce, profonde (10 cm.) prolongée ($\frac{1}{2}$ heure, 1 heure et plus sans retour complet à l'état antérieur).

Les oscillations diminuent un peu ; la respiration se

poursuit normalement, la T. S. tombe à 150 gouttes et davantage.

Le *rein* se contracte fortement, mais moins qu'avec les autres alcools.

Le *benzol* est antagoniste, l'éther de pétrole pas.

Une telle action, aussi intense et aussi bien tolérée, sans aucun signe d'intoxication cardiaque, sans réaction vasomotrice, sans hypertension compensatrice est vraiment impressionnante.

Mais les propriétés hémolytiques et nocives pour le poumon s'opposent à l'emploi actuel en clinique du citronellol. Encore n'est-ce peut-être qu'une question de doses, et surtout on peut espérer qu'une purification absolue atténuera beaucoup ces inconvénients.

Les autres alcools tirés des essences végétales sont d'un intérêt très restreint et nous ne ferons que les mentionner rapidement.

Menthol :

C'est l'hexahydroparaisopropylmétacrésol retiré de l'essence de menthe. C'est un solide cristallisé, à peine soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'huile.

L'eau mentholée a une T. S. de 110 gouttes.

L'injection d'eau mentholée (1 cc. par kg) n'entraîne aucune modification appréciable de la T. A., mais une apnée de quelques secondes et une réduction des oscillations.

Le menthol en solution saturée éthylique à 33 % a un effet analogue : en outre à partir du 2^e cc. par kg il provoque une hypotension insignifiante (1 cm. environ).

Alcool allylique :

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$. Il bout à 196° et se reconnaît facilement à son odeur piquante de moutarde.

Sa solution aqueuse à 2 % donne 130 gouttes par cc., donc une tensio-négativité très peu intense. En solution à 2 % ou à 5 % il ne possède qu'une action hypotensive mi-

nime ou absente. Tout au plus observe-t-on des ondulations sinusoïdales de la courbe de la T. A. Les oscillations sont un peu diminuées.

La toxicité immédiate est presque nulle. 10 cc. par kg de solution à 5 %, dose énorme, n'entraînent pas la mort. L'effet sur la respiration a été décrit plus haut. L'hyperpnée, ou l'alcool lui-même, déterminent du reste une certaine irritation du poumon.

Hydrate d'amyène :

Ce corps de formule $C^4H^{11}COH$, distillant à 102° , soluble dans 8 parties d'eau, d'odeur camphrée, possède des propriétés narcotiques accentuées.

Il donne une T. S. de 250 gouttes pour la solution saturée dans l'eau, donc très faible, aussi petite que celle de l'octanol (pour une concentration bien plus forte il est vrai).

Après 2 fois 2 cc. de solution aqueuse à 10 % d'hydrate d'amyène la T. S. du sang passe de 100 à 120 gouttes. En même temps la T. A. s'abaisse mais peu, 2 à 4 cm. seulement et d'une façon transitoire. Il y a réduction des oscillations, tachycardie et apnée pendant quelques secondes.

Rappelons encore l'*alcool caprylique* et même la *glycé-rine* dont il a déjà été parlé.

Au terme de cette étude sur les alcools, leur action sur la T. S., la T. A., etc., se dégage la notion d'une famille hypotensive très intéressante.

La croissance des effets dans les alcools primaires en chaîne droite, la ressemblance extraordinaire au point de vue physiologique entre des corps comme l'octanol, le linalol, le citronellol permettent de se demander si on n'est pas en droit d'attribuer un rôle à la fonction alcool elle-même dans les modifications de la T. A. ou la coagulation du sang. Dans cette hypothèse, ce qui serait actif dans les essences végétales, ce serait leur alcool constitutif.

Les alcools à 8 atomes de C et en chaîne droite se montrent particulièrement efficaces, à savoir l'octanol, le linalol, le citronellol, le géraniol. Il y a d'autres alcools (cycliques il est vrai, ou secondaires) qui ont des effets bien moindres. Les essences n'ont pas tout à fait les mêmes propriétés que leurs alcools.

Enfin on ne peut pas ne pas être frappé du parallélisme entre les modifications physiologiques et l'abaissement de la T. S. *in vivo*, les plus hypotenseurs et les plus coagulants des alcools étant aussi les plus tensio-négatifs pour le sang circulant. Ce parallélisme n'est pas aussi étroit avec la tensio-négativité *in vitro*, mais c'est qu'il faut faire intervenir la miscibilité plus ou moins grande avec le sang.

Les alcools (et en particulier l'alcool octylique) sont certainement les moins toxiques, les plus actifs et les plus applicables à la clinique des corps qui dépriment la T. S.

*Tableau de quelques propriétés des alcools les plus importants
en pratique*

Nom de l'alcool	T. S. de solution aqueuse	T. S. de la solution éthylrique	Effet hypotenseur	Effet coagulant	Toxicité	Hémolyse
<i>Octanol</i> . . . 250 g. à pipette						
44 d. Lecomte du Nouy		32 d.		+++	moyenne	pas
43 d. 2 Goiffon		25 d. 6				
<i>Linalol</i> . . . 200 g. à pipette						
52 d. Lecomte du Nouy		32 d. 9	++	+++	moyenne	existe
48 d. 5 Goiffon		30 d. 2				
<i>Géraninol</i> . . 190 g. à pipette						
46 d. 7 Lecomte du Nouy		35 d. 4	+	+	moyenne	existe
46 d. 5 Goiffon		31 d. 7			irrégulière	
<i>Terpinéol</i> . . 190 g. à pipette						
46 d. 1 Lecomte du Nouy		37 d.	+	++	assez faible	existe
43 d. 2 Goiffon		34 d. 1			irrégulière	
<i>Citronellol</i> . 200 g. à pipette						
43 d. 8 Lecomte du Nouy		32 d. 8	++	+++	très faible	très intense
43 d. 4 Goiffon		30 d. 2			immédiate	

Savons.

Ce sont les plus étudiés au point de vue physique des corps tensio-négatifs. L'oléate de Na en particulier a fait l'objet de nombreux travaux.

Pour fixer les idées voici quelques chiffres de tensio-activité stalagmométrique (pour la méthode d'arrachement cf. l'étude très complète de M. Lecomte du Nouy dans « Equilibres superficiels des solutions colloïdales) (109) :

Oléate de Na : 1/100.000.....	104 gouttes
1/10.000.....	124 gouttes
1/5.000.....	160 gouttes
1/1.000.....	220 gouttes
1/100.....	244 gouttes

Nous nous sommes assuré chez le lapin que 2/3 de cc. par kg d'une solution à 1 % de ce corps faisaient passer la T. S. de 100 à 110 gouttes et amenaient une hypotension de 4 à 5 cm. (chiffre important chez cet animal) prolongée pendant 1 à 2 minutes. Malheureusement les propriétés hémolytiques de l'oléate de Na sont très intenses et incitent à la prudence dans son emploi clinique.

Chez le chien 1 cc. de solution aqueuse à 1 % provoque d'ailleurs une hypotension faible (2 cm) et une vaso-contriction rénale assez intense avec double croisement des courbes rénale et tensionnelle.

Des savons on peut rapprocher les *saponines*, elles aussi très tensio-négatives, mais extrêmement hémolytiques.

De ce groupe nous avons expérimenté la *saponine de primevère*. La solution aqueuse à 1 % de saponine de primevère donne 120 gouttes, cette tensio-négativité faible étant sans doute due à l'imparfaite pureté du produit. Chez le chien à la dose de 1/10, puis de 1/5 de cc. par kg de solution, cette substance ne s'est pas montrée déprimante de la T. S. du sang et n'a déterminé aucune hypotension.

Sels biliaires

Eux aussi ont été très étudiés comme corps tensio-néga-

tifs. C'est par cette propriété, comme nous l'avons vu plus haut, qu'on les décèle dans l'urine (réaction de Hay).

Par ailleurs c'est à eux qu'on attribue classiquement l'hypotension des ictères (opinion discutable nous y reviendrons).

En tous cas leurs propriétés hypotensives ont été vérifiées expérimentalement bien des fois et récemment Carrière et Gérard préconisaient dans l'hypertension artérielle un dérivé des sels biliaires le cholalate de Na (25, 26).

Nous nous sommes assuré simplement chez le lapin qu'à la dose de 1 cc. 5 par kg la solution à 5 % de taurocholate ou de glycocholate de Na provoque une hypotension d'ailleurs faible (1 à 2 cm.) et passagère (15 à 20 secondes) avec abaissement de la T. S. du sang (110 gouttes).

Corps divers

Nous avons expérimenté un peu au hasard pour voir s'ils vérifiaient notre hypothèse quelques autres corps tensio-négatifs.

Les médicaments de la lèpre ayant été signalés par Adams comme déprimants de la T. S., cela nous a amené à essayer les sels de l'acide gynocardique.

L'*antiléprol* de chez Bayer qui est du gynocardate d'éthyle, donne 200 gouttes pour 5 cc., donc une tensio-négativité forte.

A la dose de 1/2 cc. par kg il détermine une hypotension progressive sans modification des oscillations ou de la respiration qui atteint à la première injection 2 ou 3 cm. et ne se maintient pas moins de 10 minutes. Si on administre à nouveau une même dose, la T. A. baisse très lentement et progressivement, de 4 à 5 cm. Cette chute est tout à fait douce, insensible sur une courbe continue, elle se voit mieux sur un tracé en paliers.

L'hypotension dure au moins 1/4 d'heure.

Le *gynocardate de Na* en solution aqueuse à 1 % donne 200 gouttes pour 5 cc. Dès la dose de 1/2 cc. par kg de cette solution, apparaissent des respirations périodiques :

à 1 cc. par kg. les oscillations se réduisent et la T. A. baisse un tout petit peu (1/2 cm.), mais presque tout de suite on voit des alternatives d'hypertension avec de grandes oscillations, puis de retour à la normale avec des oscillations plus petites. La respiration prend un rythme couplé. Elle est brève et pénible et si on injecte une nouvelle dose du produit le chien meurt. Là les signes d'intoxication rendent difficiles à constater les effets de la tensio-négativité.

De ces corps on peut rapprocher le :

— *Morrhuate d'éthyle* dont la solution aqueuse saturée donne 210 gouttes. Cet éther est très actif : 1/2 cc. par kg de solution éthylique au 1/3 détermine avec un retard d'une 1/2 minute environ, une hypotension très progressive. La T. A. baisse petit à petit tellement lentement qu'elle met 1/4 d'heure pour arriver à son minimum. Le chiffre est alors extrêmement bas, 2 à 3 cm. de Hg et la T. S. du sang tombe à 140 gouttes et plus.

Malheureusement là aussi on est gêné par la toxicité. Même avec une seule injection de la quantité indiquée, quelquefois le chien meurt. Il serait intéressant d'essayer des doses plus faibles, mais l'expérience est rendue difficile par la lenteur des effets qui nécessite de pouvoir conserver les animaux quelque temps.

— *La glycyrrhizine* est extraite du réglisse et n'a pas de composition chimique définie. Elle se présente sous forme d'écailles brun rougeâtre, de saveur sucrée, solubles dans l'eau et l'alcool.

Sa solution aqueuse à 5 % a une T. S. de 135 gouttes, à 10 % elle donne 160 gouttes.

1 cc. par kg de sa solution à 5 % détermine une chute de T. S. du sang assez faible (107 gouttes). En même temps la T. A. baisse sans modification des oscillations ou de la respiration. Cette hypotension est de 1 à 2 cm. pour la première injection, 3 à 4 cm. pour la seconde. Elle est très brève, ne dure que quelques secondes et est parfois suivie d'une légère hypertension compensatrice.

— *Le valérianate d'amyle*, ou essence de pommes artificielle, est l'éther isoamylvalérianique — $C^4H^9 CO^2 (C^5H^{11})$. C'est un liquide incolore à peine soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

Sa solution aqueuse saturée donne 190 gouttes par cc. Après 1 ou 2 cc. par kg de solution éthylique au 1/3 de valérianate d'amyle, la T. S. du sang passe à 110, 120 ou même 130 gouttes; mais la T. A. ne baisse que très peu sans modification des oscillations et lorsqu'elle baisse, la dose mortelle est presque atteinte.

Ce corps est d'ailleurs très toxique pour le cœur : dissociation, extrasystoles et la discordance entre ses effets sur la T. S. et la T. A. est peut-être due à l'atteinte cardiaque et à ses multiples autres retentissements viscéraux.

En résumé il est impossible de ne pas être frappé de la ressemblance physiologique de toutes ces substances tensio-négatives si hétéroclites par ailleurs.

Il est vrai que les phénomènes déterminés ne sont nullement parallèles à l'intensité de la tensio-activité des différents corps. Mais c'est que celle-ci n'est pas seule en cause. Il faut tenir compte aussi de la miscibilité plus ou moins grande des divers composés avec le sang.

Ceux qui se mélangent facilement au sang produiront le maximum d'effet. Ceux qui ne se mélangent que lentement et progressivement provoqueront des réactions douces et prolongées, s'ils ne sont pas éliminés trop vite de l'organisme. Sinon, ils seront détruits avant d'avoir eu le temps d'agir pleinement et paraîtront moins efficaces.

Il suffit d'ajouter *in vitro* divers corps avec du sang ou mieux encore de les injecter *in vivo* dans les veines d'un chien, pour s'assurer que des composés peuvent avoir en solution une T. S. absolument semblable et modifier à des degrés très différents la T. S. du sang circulant. Les pages précédentes en fournissent de nombreux exemples.

Une autre cause de variations est due aux inégalités de toxicité générale qui d'une part ne permettent pas toujours d'administrer des doses analogues des substances expéri-

mentées, et d'autre part ajoutent aux effets tensio-négatifs des phénomènes toxiques qui les dissimulent ou les déforment.

Enfin, la nature chimique des drogues employées intervient aussi et des effets secondaires (vasomoteurs par exemple) peuvent également influencer sur les résultats expérimentaux.

Si donc il n'existe pas une preuve directe de l'action des changements de T. S. (puisque nous ne pouvons même pas connaître la T. S. des tissus, ou celle du sang vis-à-vis des tissus) l'analogie des effets de toutes les substances tensio-négatives permet de supposer avec beaucoup de vraisemblance, malgré l'absence de parallélisme étroit entre l'intensité des phénomènes déterminés et les propriétés déprimantes de la T. S., que l'exagération de la tensio-négativité du sang circulant a une influence hypotensive, coagulante, inhibitrice de la sédimentation globulaire, réoconstrictive et peut être diurétique et orthosympathicométrique.

Tous les corps que nous avons essayés sont hypotenseurs plus ou moins, mais enfin aucun n'est indifférent ou hypertensif. Il serait évidemment intéressant de faire la contre-épreuve et en élevant la T. S. du sang de voir s'il apparaît de l'hypertension.

Nous sommes en ce moment à la recherche d'agents qui permettraient d'une façon pratique l'élévation de T. S. du sang. Actuellement en effet on ne connaît comme ayant une T. S. plus élevée que celle de l'eau (et encore bien peu) que certaines solutions salines très concentrées. Or il est incompatible avec la vie de donner au sang une concentration suffisante pour élever notablement sa T. S.

Mais cette expérience qui est actuellement impraticable au laboratoire, est réalisée en clinique par certaines circonstances pathologiques et il est bien curieux de voir que l'hypertension artérielle est justement la maladie où la T. S. du sang est la plus élevée et que dans cette affection les agents tensio-négatifs ont une influence favorable.

En conclusion l'étude de la pharmacodynamie des corps tensio-négatifs permet donc d'observer une série de phénomènes assez homogènes et jusqu'à un certain point de décrire une famille pharmacologique nouvelle dont le prototype, l'octanol primaire, jouit de propriétés très particulières et est applicable à la clinique humaine. Par là, elle jette un jour indirect sur l'influence physiologique de la T. S. du sang qui est intéressant.

Les investigations directes dans ce domaine qui ont été faites par divers auteurs ne sont parvenues, en effet, qu'à des résultats assez contestés.

Nous ne pouvons que citer brièvement et pour mémoire ces recherches qui n'autorisent pas encore toutes de conclusion définitive et ne consistent trop souvent qu'en pures hypothèses.

La supposition d'une INFLUENCE DE LA T. S. SUR LA CROISSANCE a été faite par de nombreux biologistes et elle semble solidement établie maintenant.

Traube déjà (164), Larson en ajoutant de l'huile de ricin à des cultures microbiennes; Gibbs, Batchelor et Sickels (60), en utilisant des savons; Ayers, Rupp et Johnson (6); Frobisher junior (57); Pizarro (34); Albus et Holm (4); Marshall (121); Cooper (42); Reader (137); Madell (123); Kopelloff et Bergmann (94); Day et Gibbson (48) ont bien réussi à mettre en évidence des modifications dans la *croissance des bactéries* en présence de corps tensio-négatifs, mais la majorité de ces auteurs conclut que les changements observés ne sont pas sûrement dus à l'abaissement de la T. S. et qu'on ne peut éliminer l'influence chimique des substances employées ou leur valeur nutritive pour les microbes, d'autant que des corps également tensio-actifs ont un effet très inégal sur l'accroissement des cultures.

La *division cellulaire* aussi, et particulièrement le mécanisme de la karyokinèse, ont été expliquées par des dif-

férences locales de T. S. Mais il s'agit là de pures hypothèses, étant donné qu'il est impossible de vérifier les différences de T. S. des divers points d'une cellule. Elles ne reposent que sur des analogies arbitraires avec le comportement de gouttes d'huile nageant dans l'eau, lui-même du reste extrêmement discuté (Bütschli (23), Robertson (141), Mac Clendon (118), Loch (112), Conklin (41), Spek (157), Gray (64), etc.).

La croissance des animaux est nettement stimulée par les corps tensio-négatifs, tous les expérimentateurs en conviennent.

— Bauer (9) a trouvé une accélération de la division des œufs d'ascaris dans une solution saturée de tributyrine.

— Les propriétés excitante pour la croissance et tensio-active de l'hormone de la betterave sucrière vont de pair et sont abolies pareillement par la chaleur (10).

— Vejnarova (168) a montré que les métamorphoses du triton, du têtard sont grandement favorisées par les substances tensio-négatives comme le glycocholate ou le taurocholate de Na, la quinine.

— Krizenecky (95) a confirmé et précisé ces faits chez le têtard de grenouille. De même Hykes (79).

On discute pour savoir si ces effets sont dus comme le veut Bauer à une action purement mécanique, la cellule dans son développement ayant moins de peine à lutter contre les forces de surface qui tendent à la contraindre au plus petit volume possible, ou si, comme le prétend Hykes, elles sont simplement attribuables à une augmentation de la perméabilité des téguments et des muqueuses qui permettrait une meilleure absorption des aliments.

Peu importe d'ailleurs. Le fait demeure et conserve tout son intérêt.

On le dissocie plus nettement lorsqu'on s'adresse à chaque tissu en particulier, par la méthode des cultures de cellules.

Dans une série de très belles expériences, Katzenstein et Knake (84), ont montré que la présence d'agents tensio-

négatifs, nombreux et divers, a sur les cultures de tissus un effet bien déterminé. D'une façon générale on peut dire que la *croissance du tissu conjonctif est inhibée, celle du tissu épithélial, stimulée au contraire.*

Tous les parenchymes organiques sont loin d'avoir la même réaction devant les corps tensio-actifs, ou devant certains de ceux-ci (ce qui rend probable une influence chimique à côté de celle de la T. S. même).

Le pancréas est le plus sensible, le rein vient ensuite, le foie est presque indifférent (ce que les auteurs attribuent à une accoutumance, cet organe étant normalement le filtre des substances tensio-actives).

Ces constatations ont été souvent rapprochées des processus de cancérisation et des abaissements de T. S. qui ont été trouvés, on le verra plus loin, au cours du cancer.

Von Hahn (67), de son côté, a mis en évidence l'action favorable de composés tensio-négatifs sur la croissance du mycélium de certains champignons inférieurs (*Soor neonatorum*). Il y a antagonisme entre la tensio-négativité et la toxicité des corps employés, si bien qu'il faut utiliser des doses faibles pour observer une stimulation.

Malheureusement les champignons sont très sensibles à la présence de nombreuses substances, même sans effet sur la T. S., ce qui rend ces expériences difficiles à interpréter.

Il faut dire d'ailleurs que certains travaux contredisent l'action de la T. S. sur la croissance. Ainsi en est-il pour la production des tumeurs des plantes : Blumenthal et Meyer (17) les ont déterminées par l'acide lactique (légèrement tensio-négatif).

Rehwald (139) a montré que l'eau en faisait tout autant, et Mertens (122) que les sels biliaires n'exerçaient aucune influence, ni sur les tumeurs des plantes, ni sur le cancer des souris blanches.

On peut conclure qu'il est bien difficile de dissocier les effets physiques des effets chimiques, qu'il y a intérêt à s'adresser à des organismes aussi simples que possible, et mal défendus contre les variations de T. S.

Des expériences comme celles sur les cultures de tissus conduites avec des corps très dissemblables et n'ayant en commun que leur tensio-négativité rendent au moins très probable un rapport étroit entre les modifications de T. S. et la croissance.

LES RAPPORTS ENTRE LA T. S. ET LES VITAMINES posent un problème extrêmement intéressant, voisin de celui de la croissance.

C'est von Hahn (67, 68) qui a trouvé par la méthode stalagmométrique, un parallélisme entre la tensio-activité de divers extraits d'aliments et leur teneur en vitamines.

Il a supposé alors que l'action vitaminique se réduirait à un abaissement de T. S. qui permettrait l'absorption par l'intestin de molécules nutritives auxquelles les muqueuses digestives restent imperméables sans cela.

Ces recherches ont été confirmées par Grafe et Magistri (62) qui ont même pu séparer par dialyse les substances à la fois tensio-actives et vitaminiques. Kollath (87) lui aussi a abouti au même résultat.

Schepilevskaja au contraire conteste la théorie de von Hahn.

Il lui a été impossible de combattre ou de prévenir le scorbut expérimental par l'administration de composés tensio-négatifs (148).

Elle a retrouvé par contre, le parallélisme entre la tensio-activité et l'effet vitaminique (149).

Mais elle prétend avoir adsorbé par le noir animal les corps tensio-négatifs sans diminuer la teneur en vitamines (ce qui contredit de nombreux travaux sur la facilité d'adsorption des vitamines) (150).

Von Hahn (69) a d'ailleurs répondu à ses adversaires. Il critique le choix des animaux pour les études d'avitaminose et a entraîné par le charbon à la fois les agents tensio-actifs et vitaminiques.

En réalité, il paraît difficile de réduire toutes les actions vitaminiques à un effet sur la T. S.

On s'expliquerait mal les différences qualitatives entre

les diverses vitamines. Il y a bien entre elles d'ailleurs, contrairement à ce qu'écrivait von Hahn, une dissemblance chimique et les travaux récents ont montré la parenté de la vitamine D avec les stérols irradiés, celle de la vitamine C avec le carotène.

Mais il semble exister malgré tout un certain rapport entre la T. S. et les vitamines. Elles sont très tensio-actives et des recherches ultérieures préciseront sans doute, le rôle exact que peuvent jouer les modifications de T. S. dans leur influence biologique.

La dose très faible à laquelle elles exercent un effet, plaide bien en faveur d'un mécanisme plutôt physique que chimique et les rapproche de substances comme les ferments ou les corps tensio-négatifs (solution aqueuse d'octanol).

LES RAPPORTS ENTRE LES MODIFICATIONS DE T. S. ET LA CONTRACTION MUSCULAIRE sont encore des plus discutés. D'ailleurs les découvertes récentes sur le chimisme de l'activité musculaire remettent en question les hypothèses physiques assez fragiles qui avaient rapproché la contraction d'un muscle de l'élévation de la T. S. de ses fibres.

De même l'attribution A DES CHANGEMENTS DE T. S. DES MOUVEMENTS AMIBOÏDES ne repose que sur des suppositions et des analogies purement morphologiques avec les réactions que présente une goutte d'huile nageant dans l'eau sous l'influence d'inégalités de T. S.

Traube (165, 166, 167) a attribué à l'abaissement de T. S. les phénomènes de la NARCOSE. Il existe fréquemment mais non constamment un parallélisme entre le pouvoir hypnotique des corps et leur tensio-négativité.

Les exceptions apparentes seraient dues à l'aggrégation des molécules des substances peu solubles dans l'eau qui modifierait la T. S. de leurs suspensions aqueuses (Traube, Klein) (86).

Bien des objections ont été adressées à ces théories. On a montré que parmi les narcotiques tensio-négatifs vis-à-vis

de l'air, tous ne présentaient pas la même tensio-négativité à la limite de deux liquides, mais seulement ceux qui ont dans leur formule une dissymétrie moléculaire (Lavrow et Matwejéw (105)).

Si on fait agir sur l'organisme à endormir des acides gras ou des savons, sa T. S. est déjà tellement abaissée que les hypnotiques ne peuvent pas la diminuer encore. Ils conservent pourtant sur ces tissus leurs propriétés narcotiques.

Toutes ces recherches ne sont pas décisives parce que les modifications aux limites des liquides peuvent n'avoir rien de commun avec ce qui se passe dans les cellules.

La question reste donc en suspens. Du moins l'hypothèse d'un effet de la T. S. sur la narcose a-t-elle été très féconde dans le passé, si elle semble actuellement moins bien fondée qu'on ne l'avait cru naguère.

De même la théorie de Berczeller (15) qui attribue les *phénomènes antitoxiques* à une transformation des poisons, corps tensio-négatifs, en substances dont la T. S. est semblable à celle de l'eau et donc qui sont éliminées plus aisément, n'a pas été pleinement confirmée par les recherches de Rose et Sherwin (142). Les modifications de T. S. semblent n'être qu'un épiphénomène dans ce cas.

CHAPITRE III

MECANISME REGULATEUR DE LA T. S. DU SANG

Ce chapitre purement provisoire pose un problème qui est loin d'être résolu, mais qu'il est nécessaire d'évoquer ici à cause de son importance et parce que certains faits expérimentaux encore fragmentaires méritent d'être exposés à son propos.

L'existence d'un processus régulateur de la T. S. sanguine ne saurait être mis en doute. Pour ne citer que le fait le plus frappant, il suffit de se rappeler ce qui se passe lorsqu'on administre à un animal une forte quantité de substance tensio-négative (par exemple 1 cc. par kg de solution éthylique à 33 % d'octanol). La T. S. (comme la T. A.) baisse et, très vite, elle revient à la normale. On ne peut dire que c'est parce que l'octanol est déjà éliminé car on le retrouve encore dans le sang. D'ailleurs si l'on refait une deuxième injection, l'effet sur la T. S., bien plus fort qu'à la première fois, prouve bien qu'il reste quelque chose de changé dans le milieu intérieur. Enfin si l'on répète les piqûres, il vient un moment où la T. S. cesse de remonter. C'est alors qu'on approche de la dose mortelle. A ce moment le mécanisme régulateur de la T. S. ne fonctionne plus.

Tout se passe comme s'il existait dans le plasma des

substances qui jouent le rôle de réserve *tensio-active* et que les drogues tensio-négatives ont à saturer avant de pouvoir abaisser d'une façon durable la T. S. du sang.

Le même phénomène peut être observé *in vitro* en mélangeant des corps tensio-négatifs, en proportion convenable avec du sang. C'est ce que Lecomte du Nouy (107) a appelé l'action antagoniste du sérum.

Il y a là une propriété analogue à la réserve alcaline qui défend l'alcalinité sanguine, si bien que le pH ne se modifie qu'in extremis à un moment où cette réserve est presque réduite à rien.

Toutefois la T. S. du sang est moins bien protégée que son pH. D'ailleurs les variations de T. S. pourvu qu'elles ne soient pas excessives sont compatibles avec la vie, contrairement aux changements importants du pH.

La réserve tensio-active (qui n'est peut-être pas un corps donné mais un état physique particulier de certains constituants du sang) doit donc être très variable puisqu'on arrive assez facilement à l'annihiler complètement. C'est elle qui doit montrer de grandes oscillations au moment de la digestion, tandis que la T. S. ainsi mise théoriquement à l'abri, ne bouge qu'à peine. C'est elle qui change lorsqu'on injecte de faibles doses de substances tensio-négatives (solution aqueuse d'octanol) pas assez actives pour déterminer une baisse de la T. S. sanguine, efficaces pourtant puisqu'elles entraînent de la constriction rénale ou splénique, de l'hypercoagulabilité.

Mais ce qui serait intéressant à connaître surtout, ce serait les variations de cette réserve au cours des états pathologiques. Les hypertendus, chiens ou hommes, ont une T. S. sanguine élevée et ils sont beaucoup plus sensibles aux agents tensio-négatifs que les sujets normaux, ce qu'on pourrait peut-être expliquer par une diminution ou une disparition de leur réserve tensio-active.

Cette conception, quoique plausible, est une simple supposition et si nous nous permettons de l'exprimer ici, c'est qu'il n'est peut-être pas impossible d'explorer expérimentalement la réserve T. A.

On pourrait essayer de le faire en étudiant la valeur de l'*effet antagoniste du sang*. C'est le nom que donne Lecomte du Nouy à la propriété présentée par le sérum de s'opposer à l'abaissement de T. S. réalisé par les substances tensio-négatives.

On prendrait une solution de titre donné et donc de T.S. connue et vérifiée d'une substance déprimante pour la T.S. (sels biliaires, alcool octylique, savon par exemple). On mettrait en présence une quantité déterminée de cette solution et un volume fixe du sérum à examiner et on mesurerait les élévations de T. S. réalisées à des espaces de temps réguliers et définis.

Il faudrait s'assurer que les sangs normaux ont un effet antagoniste toujours semblable dans des conditions analogues et voir si l'on constate vraiment des variations dans les états pathologiques. La plus ou moins grande aptitude du sang à neutraliser la solution tensio-négative étalon *in vitro* pourrait être reliée alors à la plus ou **moins grande** importance de sa réserve T. A.

C'est par un raisonnement tout à fait du même ordre que Farmer Loeb (54) explique la réaction de la méiostagmine dont l'existence dans le sérum des cancéreux lui semble liée à une diminution du pouvoir antagoniste de celui-ci.

Qu'on admette ou non la conception de réserve tensio-active, il faut bien reconnaître que le sang se défend *in vitro* et surtout *in vivo*, contre les diminutions de T. S.

De quelles substances se sert-il dans cette lutte pour sa stabilité tensio-active? En d'autres termes, de quoi est faite l'hypothétique R. T. A.?

La première idée qui vient à l'esprit c'est d'attribuer ce rôle antagoniste aux *protéines sanguines*. Cette propriété des albumines est connue de longue date et son étude a été faite à maintes reprises *in vitro* sur les solutions albumineuses.

Il serait tentant d'étendre cette conception du sang. Mais certains faits plaident contre elle. D'abord il n'y a

aucune liaison entre la T. S. et la quantité des albumines sanguines. Bien plus, les hypertendus qui ont presque toujours une protéinémie anormalement haute et donc qui devraient être bien défendus contre les variations de T. S., offrent au contraire une susceptibilité très grande aux substances tensio-négatives.

Enfin, un fait expérimental important incite encore à rejeter la supposition d'une fonction régulatrice de la T. S. attachée aux protéines sanguines : c'est à savoir que, chose inattendue, *l'effet antagoniste du sang sur une solution très tensio-négative* est plus fort avec du sang désalbuminé qu'avec du sang total.

Voici un protocole expérimental à titre d'exemple.

Nous avons pris un plasma d'hypertendu dont la T. S. au Goiffon était de 63 d. dynamique et 59,5 statique. D'autre part nous avons utilisé un mélange composé d'une partie d'acide trichloracétique au 1/3 et de deux parties de réactif de Patein (pour glycémie par la méthode de Baudouin). Cette préparation avait au Goiffon une T. S. de 61 d. 2, donc très voisine de celle du plasma employé.

10 cc. de plasma ont alors été agités avec 5 cc. de mélange, ce qui a fait précipiter les albumines que l'on a retenues sur un filtre. Le filtrat avait une T. S. dynamique de 62 d. statique de 59,5. Ceci est déjà un argument contre le rôle des albumines dans le maintien de la T. S. du sang puisqu'après leur précipitation non seulement il existe toujours une T. S. statique et dynamique, mais encore elle est semblable à celle du sang non désalbuminé.

Dans trois verres de montre on a alors mis :

1° la solution déféquante, mélange de Patein et d'acide trichloracétique additionnée d'une goutte d'alcool octylique. Sa T. S. était de 40,8 ;

2° Le plasma additionné d'une goutte d'alcool octylique. Sa T. S. était de 36,1 ;

3° Le filtrat désalbuminé de ce plasma additionné d'une goutte d'alcool octylique. Sa T. S. était de 37,2.

Au bout de 48 heures :

le n° 1 (solution) avait une T. S. de 41,1;

le n° 2 (plasma) avait une T. S. de 39;

le n° 3 (filtrat) avait une T. S. de 53 dynes.

Par conséquent la solution déféquante n'a qu'un effet antagoniste négligeable : 0 d. 3 en 24 heures; le plasma a un effet antagoniste moyen : 3 dynes en 24 heures. Le même plasma désal-

buminé a eu, au contraire, un effet antagoniste considérable : plus de 15 dynes en 24 heures.

Loin de jouer le rôle de réserve tensio-active les albumines sanguines semblent donc au contraire s'opposer à la régulation de la T. S. Il est vrai qu'*in vivo* les conditions ne sont peut-être pas les mêmes qu'*in vitro*.

Il est vrai aussi qu'on peut objecter que dans l'effet antagoniste puissant du plasma désalbuminé, la substance désalbuminante a pu jouer un rôle. C'est peu probable, puisqu'à elle toute seule cette substance se montre incapable d'avoir cette influence. Mais il n'est pas absolument impossible que, mélangée au sang, elle l'acquière.

Tominaga (163), Goldwasser (61) ont conclu également d'ailleurs que les substances actives sur la T. S. et contenues dans le sang n'étaient ni les lipoïdes ni les albumines, mais les albumoses et les peptones.

Goldwasser corrobore plus encore nos travaux puisqu'il montre que les corps tensio-négatifs du sang sont plus concentrés dans le plasma que dans le sérum (d'où l'intérêt plus grand de l'étude du plasma) et ne sont pas libres dans la circulation, mais partiellement adsorbés par les albumines (d'où l'effet de la désalbumination).

La question mérite de nouvelles recherches. L'existence d'un mécanisme régulateur de la T. S. du sang n'est pas niable. Son étude est très délicate mais non pas inabordable. C'est pour le montrer et pour ne pas passer sous silence un des problèmes les plus importants posés par la T. S. sanguine, que nous avons amorcé tout au moins ce chapitre non sans avoir hésité à le supprimer à cause de son caractère par trop conjectural.

TROISIÈME PARTIE

LES MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DE LA T.S. DU SANG

L'étude de la T. S. du sang au cours des différentes maladies a été tentée depuis longtemps. Mais dans ce cas plus encore que pour les valeurs physiologiques, on ne constate bien souvent que discordances et confusions.

Les méthodes les plus diverses ont été employées. Certains auteurs ont tenté par exemple, de contrôler avec la technique d'arrachement des résultats obtenus par leurs prédécesseurs avec la stalagmométrie, et, bien entendu, ils n'ont pas retrouvé les mêmes chiffres. T. S. statique et dynamique sont souvent explorées indifféremment.

Mais même lorsque cette première cause d'erreur est éliminée, les variations publiées sont en général très faibles. Cela tient, croyons-nous, en partie à ce que les mesures ont été faites sur *le sérum*, liquide mort à T. S. quasi invariable, au lieu de porter sur *le plasma* qui reflète bien plus fidèlement l'état physique du sang vivant, ceci étant surtout important pour la stalagmométrie.

Au début de nos recherches sur l'hypertension artérielle, l'hypothèse de travail que la T. S. du sang y était élevée avait paru un moment infirmée par les faits. Tant que nous avons opéré sur le sérum en effet, nous n'avons trouvé aucune augmentation par rapport aux sujets normaux. Dès que nous nous sommes adressé au plasma ou au sang total au contraire les différences sont apparues.

Le sang peut être fluoré ou oxalaté peu importe, la présence ou l'absence des globules ne change rien à la T. S. propriété purement plasmatique.

La raison de cette différence entre plasma et sérum est due probablement à la concentration plus grande des substances tensio-actives avant qu'après la coagulation, comme l'a montré Goldwasser (61). En tous cas, c'est un fait d'expérience, dont il faut tenir grand compte.

La T. S. pathologique peut être anormalement haute ou

anormalement basse. Presque tous les auteurs ont signalé dans diverses affections des chutes de T. S. Les élévations de T. S. sont plus intéressantes au point de vue pratique parce qu'il est possible à l'aide d'agents thérapeutiques de faire baisser la T. S. du sang.

*
**

Le type des maladies à T. S. élevée c'est l'*hypertension artérielle*, comme nous l'avons signalé il y a deux ans avec MM. Clerc, P. N. Deschamps et R. Paris (33).

Le sang étant prélevé à jeun sur fluorure de Na

— avec notre pipette stalagmométrique le chiffre moyen pour les hypertendus est de 96 gouttes, tandis que pour les sujets normaux il est de 100, soit une élévation de 4 % en moyenne.

A titre d'exemple voici une série de 25 hypertendus pris au hasard :

Chiffres en gouttes : 98, 98, 98, 94, 94, 92, 94, 94, 95, 90, 95, 94, 97, 93, 94, 95, 98, 94, 98, 96, 94, 98; 98; 94; 98.

— La méthode d'arrachement donne aussi des chiffres élevés mais qui ne dépassent pas de plus d'une dyne la limite supérieure des valeurs physiologiques.

En moyenne au Goiffon on obtient 56 dynes et des dixièmes, comme T. S. dynamique, 51 dynes comme chiffre statique.

Il s'agit là de *chiffres moyens* pour une soixantaine de cas. Mais les cas particuliers sont extrêmement variables; quelquefois la T. S. est *presque normale* : 98 gouttes, 55-50 dynes au Goiffon. C'est ce qu'on observe dans 1/4 des cas. Une seule fois nous avons eu une T. S. basse (102 gouttes) chez une hypertendue, mais le lendemain la malade a présenté un ictère (qui n'a pas abaissé sa T. A. du reste).

La moitié des hypertendus fournit des nombres voisins du chiffre moyen donné ci-dessus : 96.

Le quart restant a une T. S. très élevée : nos chiffres

records sont (pour des malades différents d'ailleurs) : 88 gouttes et au Goiffon 64 dynes dynamique, 59 dynes, 5 statique.

Il n'y a *pas de lien étroit entre la T. S. et le degré de l'élévation de tension*. Lorsqu'on répartit les malades en groupes suivant la hauteur de leur T. A. on trouve dans chacun la même proportion de T. S. très hautes, moyennes ou normales.

Par contre chez un malade donné il existe un certain parallélisme entre l'évolution de la T. A. et celle de la T. S.

Par exemple nous avons observé une malade qui avait une T. A. à 27-12. La T. S. de son sérum au Goiffon était 59 dynes dynamique et 52,1 statique. Deux jours plus tard cette femme a fait un coup d'hypertension à 34-18. A ce moment la T. S. de son sérum est passée à 61,2 dynamique et 54,7 statique.

Il y a donc tout de même un certain rapport entre les chiffres sphygmomanométriques et les valeurs de la T. S.

Nous verrons plus loin ce qui se passe dans les hypertensions traitées et qui s'abaissent.

Cette élévation de la T. S. dans l'hypertension, l'action hypotensive expérimentale des drogues tensio-négatives, leur effet favorable que nous allons voir, chez les hypertendus, permettent de supposer que les modifications de T. S. jouent un rôle dans la pathogénie de l'hypertension.

S'agit-il d'un phénomène primitif ou secondaire ? Nous n'avons pas observé que les élévations fussent plus fortes chez les hypertendus de longue date, ni que la thérapeutique tensio-négative chez eux fût plus active que chez des hypertendus récents.

La durée des effets obtenus par les injections d'alcool octylique, l'amélioration survivant de plusieurs mois à la présence de l'octanol dans l'organisme, fait supposer également que l'augmentation de la T. S. a une responsabilité au moins dans l'entretien de l'hypertension, sinon dans son apparition.

Il n'y a pas un parallélisme assez grand entre T. A. et T. S. sanguine pour qu'on puisse expliquer toute l'hypertension par des modifications physiques du sang, mais il existe suffisamment de faits bien établis pour qu'on puisse légitimement supposer que les changements de T. S. du plasma ne sont pas sans influence sur l'existence et la continuation de la maladie hypertensive.

Enfin, disons une fois de plus que les valeurs de la T. S. n'ont rien à voir avec la viscosité sanguine. Celle-ci est parfois élevée (quoique très inconstamment) chez les hypertendus. Des considérations purement hydrauliques feraient supposer que l'hyperviscosité est responsable d'une augmentation de T. A.

Mais expérimentalement l'hyperviscosité sanguine provoquée, ne détermine guère d'hypertension. Cliniquement bien des gens ont de l'hyperviscosité sanguine avec une T. A. tout à fait normale et inversement.

En thérapeutique enfin, les médicaments antivisqueux n'ont pas d'effet bien manifeste sur la T. A.

Il faut croire que l'organisme a des moyens de défense suffisants pour annihiler l'effet physique hypertenseur que devrait avoir une augmentation de la viscosité sanguine.

Pour en revenir à la T. S. si vraiment elle a un rôle dans l'hypertension par quel mécanisme agit-elle ? Toutes les hypothèses sont possibles :

— On peut discuter une *action hydraulique* indirecte ; en diminuant la filtration dans les parenchymes glandulaires ou les espaces lacunaires l'élévation de T. S. rendrait plus difficiles les conditions circulatoires.

— On peut supposer aussi une *action nerveuse* : les variations de T. S. exciteraient, soit les nerfs vaso-sensibles, soit le sinus carotidien, soit les centres eux-mêmes et détermineraient des réactions vasomotrices.

Rappelons que les constatations expérimentales faites avec l'octanol ne sont pas en faveur de cette hypothèse. Il ne s'agit pas non plus d'un effet sur le cœur.

On peut multiplier les théories : action sur le métabo-

lisme général, la nutrition cellulaire, etc... Ce qui est sûr c'est que la T. S. du sang est élevée au cours de l'hypertension artérielle et que les substances tensio-négatives ont un bon effet dans cette affection.

*
**

Il serait impossible de rapporter ici les travaux nombreux et contradictoires qui ont été faits sur la T. S. dans diverses maladies.

Nous allons seulement rappeler brièvement quelques-uns d'entre eux.

LA SYPHILIS a été l'objet de plusieurs études :

— *La T. S. est haute*, dans cette maladie pour Kopaczewski (90). Elle est haute et baisse anormalement par le chauffage à 56° pour Shaw (152), ce qui expliquerait la réaction de Wassermann.

— *La T. S. est basse* pour Zunz et La Barre (173), sauf dans la neurosyphilis. Même opinion de la part de Morgan-Woodwards (125) qui relie ce fait à la réaction de la méiostagmine, l'augmentation des substances tensio-négatives dans le sang saturant en partie sa réserve tensio-active.

Miss Yagle (173) également a trouvé un léger abaissement statique par la méthode d'arrachement.

— *La T. S. est normale* pour Sauer (146) après étude de 867 cas.

Même observation faite par Kisch-Remertz (85) qui se sont adressés, il faut le dire, à des neurosyphilis. Ces auteurs n'ont pas trouvé de rapport bien net entre la T. S. sanguine et la réaction de Wassermann.

On voit que la bibliographie même sommaire, ne contribue pas à éclaircir la question. De ces expérimentateurs, certains ont utilisé la stalagmométrie, d'autres l'arrachement; les uns le sérum pur, d'autres le sérum dilué, ou même additionné de substances étrangères. Les températures d'expérience sont différentes. Personne n'a examiné le

plasma ou le sang total. La question serait à reprendre et il en est de même des autres recherches dont nous allons dire quelques mots maintenant.

LA TUBERCULOSE est tout aussi discutée quant à sa T. S.

— *La T. S. du sang* y est basse pour Chopra et Chanduri (31); c'est aussi l'avis de Benhamou et Bégnét (14) avec la méthode d'arrachement. Pour eux c'est un des cas où la T. S. est la plus abaissée.

— *Elle est haute* pour Kopaczewski (90) — quelquefois élevée pour Sauer (146) et parallèle dans ses mouvements à l'évolution clinique.

— *Elle est normale* pour Carvalho et dos Santos (28).

DANS LES ICTÈRES il y a un peu plus d'accord entre les différents auteurs. Ils trouvent en général la T. S. sanguine basse. Cela peut sembler évident à cause du passage des sels biliaires dans le sang. En réalité la chute de T. S. n'a aucun rapport avec l'intensité de l'ictère, elle ne peut être expliquée par la quantité de sels biliaires dont la présence serait possible dans le sang (Achard). D'ailleurs la cholémie saline est toujours très faible, les sels biliaires passant tout de suite dans les urines ou étant repris par la vésicule biliaire, une fois réabsorbés dans l'intestin (Bariéty) (8).

L'abaissement de T. S. des ictères n'a donc pas une pathogénie aussi simple qu'il le semble. On l'observe aussi dans les maladies de foie sans ictère. Il a été retrouvé par Kopaczewski (90), Benhamou et Béguet (14), Adlersberg et Singer (1), Kisch et Remertz (85), Nicholls (27).

Nous-même sur 30 ictères en avons trouvé 15 dont le plasma avait une T. S. nettement basse. Les autres se tenaient autour de 102 ou 103 gouttes (ce qui est déjà bas, l'eau donnant 100). Les 15 en question donnaient au moins 105 gouttes. Le record appartient à un cancer du pancréas qui fournissait 125 gouttes. Il est vrai que dans ce cas à l'ictère s'ajoutait la présence d'un cancer qui, pour certains, aurait une influence tensio-négative.

Nous n'avons pas encore mesuré assez de sangs par la

méthode d'arrachement pour apporter des conclusions fermes. Disons seulement que ce sont moins les chiffres absolus qui nous ont paru modifiés que la différence entre T. S. dynamique et statique et la vitesse avec laquelle celle-ci est réalisée.

DANS LE CANCER presque tous les auteurs ont trouvé des abaissements de T. S. Mais la réaction tensio-négative est très faible et étant donné la variabilité physiologique de la T. S. ce n'est qu'en statistique sur un certain nombre de cas comparés à des sérums normaux qu'elle apparaît comme une modification de la valeur moyenne du sérum. (Soloviev (64), Louros et Gaessler (114), Guthmann et Frühauf (66), Bauer (9, 10).

On a pu comparer aussi la T. S. des extraits de tumeurs, avec celle des extraits d'organes sains (Soloviev, 154, Kagan, 82); on a établi un parallélisme entre la T. S. des extraits des différents tissus et leur aptitude à se cancériser (Lasnitzki-Bauer, 104, Chochlov, 30); on a essayé par abaissement de la T. S. d'exciter la prolifération des cancers expérimentaux. Nous ne pouvons faire plus qu'énumérer ici ces travaux intéressants et relativement concordants (quoique l'unanimité ne soit pas faite, loin de là).

Enfin, presque toutes les maladies ont été étudiées au point de vue de la T. S. du sang, mais toujours avec les mêmes imperfections techniques et souvent avec des discordances considérables entre les divers auteurs.

Citons seulement LE CHOC, choc anaphylactique, choc hypoglycémique, choc de l'accès palustre où la T. S. sanguine s'abaisse notablement. Zunz et La Barre (172), Benhamou et Béguet (13), Kopaczewski (90).

Cela serait dû à un abaissement de la T. S. statique et donc une augmentation de la T. S. différentielle pour Homès (78).

LES MALADIES THYROÏDIENNES déjà explorées par Suchinin et Boitschewa (159), Adlersberg et Singer (1) qui ont étudié sans grand résultat la maladie de Basedow, mérite-

raient une étude systématique après les belles expériences de Wilhelmj et Fleisher (171). Ces auteurs ont constaté en s'adressant au plasma cette fois et à sa T. S. après 20 minutes de repos une élévation notable de la T. S. après la thyroïdectomie. Le ralentissement du métabolisme diminuerait pour eux la production en substances tensio-actives et ainsi permettrait la montée de la T. S. du sang. Les mêmes auteurs ont montré que l'ingestion d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine amenaient une chute de la T. S. (172).

Ogawa (131) a confirmé ces résultats après des extirpations pluriglandulaires.

Il y a là une voie intéressante. Il faudrait avec une bonne technique étudier le myxœdème. Des déductions thérapeutiques pourraient être espérées.

On voit que l'étude de la T. S. du sang au cours des états pathologiques est à peine ébauchée, pleine encore d'incertitudes et de contradictions. Elle mérite pourtant d'être abordée et on va voir que l'élévation de la T. S. sanguine, que nous avons mise en évidence dans l'hypertension artérielle, nous a permis d'établir un traitement nouveau de cette maladie.

QUATRIÈME PARTIE

LES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES
DES MODIFICATIONS DE LA T.S.

La possibilité d'abaisser *in vivo* la T. S. du sang sans déterminer d'accidents sérieux est bien établie par l'expérimentation. Et ces faits physiologiques sont pleinement confirmés par les observations cliniques.

Nous avons exposé longuement les raisons qui rendent préférable à toutes les autres substances tensio-négatives l'octanol primaire très actif à des doses infimes, et peu toxique s'il est bien purifié. D'autres corps ont d'ailleurs pu être employés, nous le verrons, par divers auteurs, leur vertu d'abaisser la T. S. ayant été d'ailleurs utilisée non pour des raisons pathogéniques, mais empiriquement. Tels sont par exemple l'oléate de soude ou le cholalate de soude.

Rappelons qu'en théorie l'abaissement de T. S. peut être mis à profit de trois façons :

- soit en associant la drogue tensio-négative à un autre médicament pour en augmenter l'absorption, donc l'activité ;
- soit en administrant un dépresseur de la T. S. dans les états pathologiques où elle est élevée ;
- soit en cherchant à déterminer un des effets qui suivent l'abaissement de T. S. du sang.

En pratique ces trois mécanismes d'utilisation sont souvent en cause simultanément. C'est ainsi que dans l'hypertension artérielle l'emploi de l'octanol est justifié à la fois par l'élévation de la T. S. sanguine et par la connaissance de l'effet hypotenseur de toutes les substances tensio-négatives.

De plus les composés tensio-négatifs ont outre cette caractéristique physique, des propriétés chimiques qui ne doivent pas être négligées; elles peuvent être défavorables (par exemple l'action hémolytique de l'oléate de Na limite, du moins en principe, son emploi en clinique) ou favorables au contraire (ainsi l'action anesthésique de l'octanol ajoute à son efficacité contre les troubles fonctionnels de l'hypertension).

C'est dire que tout en prenant pour guide la tensio-acti-

tivité des différents corps, on ne perdra pas de vue leurs propriétés individuelles, et surtout on appréciera l'état du malade, sa sensibilité personnelle à la médication (en se souvenant des différences considérables même en expérimentation d'un animal à l'autre).

Dans ces conditions la thérapeutique tensio-négative, appliquée avec bon sens, sans forcer les doses, sans étendre démesurément les indications, est susceptible de fournir des résultats extrêmement intéressants.

AGENTS TENSIO-NÉGATIFS ET RENFORCEMENT DE L'ACTION DES AUTRES MÉDICAMENTS

Les possibilités ici ne sont théoriquement limitées que par des incompatibilités chimiques qui empêchent d'injecter en mélange certains composés. Encore peut-on les utiliser en deux injections successives.

Mais il est très difficile en pratique d'apprécier la réalité d'une action adjuvante et de décider si tel médicament qui s'est montré actif l'aurait été moins ou pas du tout si l'on n'avait pas administré en même temps un corps tensio-négatif.

Ce n'est qu'avec une extrême prudence et après une expérience très longue qu'une appréciation définitive sera possible.

Nous avons fait par exemple des essais chez des cardiaques en associant dans la même seringue l'injection de 5 ou 10 cc. de solution aqueuse d'octanol et de 1/4 de milligramme d'ouabaïne. Il nous a semblé observer une augmentation d'efficacité de ce tonicardiaque. Des malades rebelles jusque-là ont été améliorés. Mais une cause d'erreur est constituée par l'action diurétique de l'octanol très favorable chez les cardiaques, de sorte que nous ne pouvons dire avec certitude si c'est vraiment l'ouabaïne qui est devenue plus active.

Pour le moment on ne saurait que poser la question sans apporter une réponse certaine.

Il n'en est pas de même pour d'autres points comme l'hypertension artérielle où l'action thérapeutique des composés tensio-négatifs est établie avec éloquence par les faits.

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
PAR LES AGENTS TENSIO-NÉGATIFS

Généralités

Le traitement de l'hypertension artérielle constitue actuellement l'indication majeure de la thérapeutique tensio-négative.

Il est logique de l'appliquer dans une maladie où la T. S. du sang est particulièrement élevée. Il est non moins logique d'utiliser les propriétés hypotensives des agents dépresseurs de la T. S. d'autant que la baisse de T. A. qu'ils déterminent est très progressive, très prolongée et ne s'accompagne pas (au moins pour la très grande majorité d'entre eux) d'hypertension compensatrice.

Aussi bien d'une façon empirique, plusieurs auteurs ont-ils proposé des hypotenseurs tensio-négatifs.

M. Maurice Renauld (140) a préconisé l'oléate de Na à la dose de 2 à 5 cc. intraveineux d'une solution à 2 %. Les injections amènent une baisse lente et progressive d'autant plus forte que le malade est plus hypertendu (fait commun à toutes les drogues tensio-négatives) sans hypertension compensatrice et assez durable. L'oléate de Na se rapproche beaucoup à tous ces points de vue de l'octanol.

Dans la discussion qui a suivi la communication de M. Renauld, M. Jausion faisait appel pour expliquer le mécanisme d'action du corps à son effet sur la T. S. L'oléate de Na possède des propriétés hypotensives indiscutables. Nous avons eu l'occasion dans le service de M. le Professeur Clerc, d'observer des malades traités par M. N. Deschamps suivant la méthode de M. Maurice Renauld. Ces patients avaient vu leur T. A. baisser de plusieurs centimètres. Mais les injections n'étaient pas parfaitement tolé-

rées. Elles entraînaient parfois de la céphalée, de l'anorexie, de l'amaigrissement, de l'insomnie. Expérimentalement d'ailleurs l'oléate de Na est assez toxique. En particulier il détermine une forte hémolyse à des doses il est vrai supérieures à celles employées en clinique.

Il semble en principe que ces considérations ne permettent pas de généraliser la thérapeutique par ce savon. Elles ne retirent rien de l'intérêt expérimental qu'a le fait d'observer chez l'homme une hypotension par un agent tensio-négatif et de la nouveauté des essais tentés dans cette voie.

MM. Carrière et Gérard (25, 26, 27) se souvenant de l'hypotension des ictères, attribuée classiquement à la cholémie saline, après avoir étudié expérimentalement l'effet sur la T. A. des sels biliaires, ont essayé chez les hypertendus le cholalate de Na. Ils ont utilisé soit les injections sous-cutanées à dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par jour; soit la voie rectale à doses doubles et ont observé des hypotensions, là encore surtout marquées chez les hypertendus, douces et prolongées. Ils ont vu aussi avec surprise un effet diurétique et un effet sédatif fonctionnel. Tout cela rapproche le cholalate de Na de l'octanol. Mais la baisse de T. A. est restée modérée, peu prolongée et n'est pas apparue chez les sujets atteints de troubles cardiaques ou rénaux.

MM. Daniel et Gheorghiu (47) ont remarqué que la bile en injections intraveineuses chez l'animal, en ingestion chez l'homme, possède une action hypotensive. Cela les amène à supposer que la bile aurait cette influence parce qu'elle apporterait aux hypertendus des substances qui leur manquent à cause de l'insuffisance de leur foie. En réalité la bile n'a rien d'un extrait hépatique et une explication bien plus satisfaisante nous semble résider dans sa tensio-négativité.

Mais savons et sels biliaires ne sont pas des corps tout à fait inoffensifs. Toutes nos recherches expérimentales nous poussaient à essayer un composé plus tensio-négatif

et bien moins toxique qu'eux *l'alcool octylique primaire* (1).

Parmi toutes les formes utilisables, c'est à la solution aqueuse saturée que nous nous sommes ralliés avec MM. Clerc et Paris (37). Celle-ci pourtant a un titre infime puisque selon la température, sa concentration varie entre 1/10.000 et 1/100.000. Mais elle se montre plus efficace, d'une façon plus progressive et surtout bien plus prolongée que des préparations moins diluées. La solution saturée dans l'alcool éthylique à 10 % par exemple est très bien tolérée chez l'homme. Nous verrons son intérêt comme coagulant. Mais comme hypotenseur elle doit céder le pas à la solution aqueuse.

L'emploi comme solvant du sérum physiologique, détermine des phénomènes d'intolérance : frissons, douleurs lombaires, qui ont fait rejeter cette préparation.

La solution dans l'huile ne peut être employée par voie veineuse. La voie sous-cutanée est à étudier et nous verrons que l'introduction par voie buccale ne se montre pas indifférente, mais évidemment elle est moins active que les injections.

L'octanol pur et la solution acétonique sont trop toxiques pour pouvoir être employés dans la pratique courante et sans précautions spéciales.

La solution aqueuse, absolument inoffensive, se montre au contraire d'une activité bien plus grande même que ne le pouvait faire prévoir l'expérimentation.

A une condition pourtant, toujours la même, mais essentielle, c'est qu'on emploie un corps parfaitement pur. Lorsqu'on laisse l'octanol aqueux vieillir et s'oxyder, il perd toute activité et peut, nous le verrons, déterminer des incidents. D'autre part, et quoi qu'il ne distille qu'à une température assez élevée, l'octanol dans ses solutions se montre volatil et si on ne le conserve pas dans un flacon bien bouché il en disparaît rapidement et complètement.

(1) Sans parler d'autres substances dont nous avons vu l'intérêt expérimental et dont l'application en clinique pourra probablement être tentée.

Enfin, comme il a été dit, la solution doit être rejetée si l'indicateur coloré qu'on y ajoute montre qu'elle s'est acidifiée.

Moyennant ces quelques précautions simples on sera assuré d'une préparation constante dans son titre et dans ses propriétés.

Le *traitement type* consiste en une série d'injections intraveineuses de la préparation que nous venons d'étudier.

La *fréquence* des injections doit être assez grande pour profiter de l'effet cumulatif. Il faudra les faire tous les jours ou tous les deux jours au minimum.

Le *nombre* des piqûres est de 10 à 12 pour une série. On ne court d'ailleurs aucun risque à poursuivre l'administration du médicament, mais en général la quantité indiquée est bien suffisante et si l'on veut accentuer, consolider ou prolonger les effets obtenus, il vaut mieux interrompre la thérapeutique pendant 15 jours à 3 semaines et refaire ensuite une série. Nous verrons comment il faut concevoir la conduite générale du traitement après en avoir exposé les résultats.

Quant à la *quantité de liquide* à injecter, elle est un peu variable suivant l'activité de la solution (qui peut s'exagérer à cause de la température par exemple) d'une part, et la sensibilité propre du sujet traité de l'autre.

C'est pourquoi il sera bon de faire d'abord des injections d'essai de 2 puis 5 cc. pour arriver tout de suite après à 10 cc. qui est la dose moyenne et recommandable. Chez beaucoup de nos malades, nous avons fait quotidiennement 20 cc. pendant une quinzaine de jours sans avoir aucun ennui. Mais avec une solution bien active, il vaut mieux abaisser la T. A. plus lentement et plus progressivement.

Les *résultats* qui vont être exposés ont été obtenus en se mettant à l'abri des nombreuses *causes d'erreur* auxquelles est soumise toute recherche sur une médication hypotensive. De nos malades, certains ont été traités à l'hôpital, donc mis au *repos*. On ne commençait alors l'octanol

qu'après avoir attendu la baisse qui se produit spontanément dans ce cas-là, et après avoir constaté une T. A. stable depuis au moins huit jours.

Mais la grande majorité des patients a subi un traitement *ambulatoire*. Ils venaient tous les matins recevoir leur injection et par ailleurs ne changeaient rien à leurs occupations ou à leur genre d'existence.

De même, l'*alimentation* n'a pas été modifiée durant les piqûres. La plupart des malades hypertendus de longue date étaient d'ailleurs déjà soumis à un régime restreint depuis des mois.

Aucun *autre médicament* n'a été administré en même temps que l'octanol. Pas d'hypotenseur évidemment, mais pas non plus de tonicardiaque, pas même des hypnotiques dont usent beaucoup de malades, et auxquels on a pu attribuer une action dépressive sur la T. A. (du reste bien problématique). Nous avons donc fait supprimer les barbituriques, les uréides et autres soporifiques à ceux de nos patients qui les utilisaient.

La T. A. a été prise toujours au même bras, avec le même appareil, par le même opérateur, dans les mêmes conditions ; absence de repos prolongé pour les malades ambulatoires, prise de T. A. avant l'injection d'octanol, donc au moins 24 heures après la piqûre précédente pour négliger les effets immédiats sans intérêt en clinique.

Enfin, à titre de contrôle, dans un grand nombre de cas, la T. A., après avoir été notée au sphygmomanomètre de Vaquez Laubry, a été *enregistrée* avec le grand oscillographe artériel de la maison Boulitte. Les tracés ont d'ailleurs toujours été concordants et la mesure de la T. A. nous a même semblé plutôt plus facile et plus exacte par la méthode auscultatoire que par la méthode oscillographique (celle-ci ayant par ailleurs l'intérêt d'explorer les oscillations).

Nous avons pris grand soin aussi de dépister une cause d'erreur fréquente avec l'octanol que nous retrouverons et qui risque de faire croire à une T. A. plus basse qu'elle ne

l'est en réalité, à savoir l'existence d'un trou auscultatoire (ou oscillographique car le phénomène peut être enregistré).

Enfin l'expérience a été faite *largement*, puisqu'elle porte sur plus de 200 malades, tant appartenant au service de M. le Professeur Clerc, à Lariboisière, ou à la consultation de M. le Docteur Hamburger, au même hôpital, que personnels.

L'observation a été prolongée pendant *longtemps*, au moins plusieurs mois et plus de deux ans pour un grand nombre de cas, de façon à pouvoir juger les effets tardifs de la drogue.

Enfin, chez certains malades, des examens orthodiographique, électrocardiographique, chimique et physique du sang ont été pratiqués avant et après la cure.

Nous commencerons par donner les chiffres de nos statistiques, mais nous insisterons surtout sur l'analyse des observations et des séries de malades qui fournit des renseignements plus utiles, l'examen clinique étant toujours plus précis, et quoi qu'il paraisse, plus objectif que le simple calcul statistique.

Les résultats ont été notés *par rapport aux chiffres de T. A.*, si bien que nombre de cas rangés dans la catégorie des effets nuls ont été en réalité très améliorés pour leurs troubles fonctionnels, leur état rénal ou général. Ces faits seront exposés à propos de l'analyse des différentes actions cliniques de l'alcool octylique et nous nous limiterons ici à l'étude des chiffres tensionnels, critérium indiscutable lorsqu'on prend les précautions que nous venons de préciser.

La notation employée a été la suivante :

— Résultat excellent : chiffres tensionnels ramenés à la normale et disparition de tous les troubles.

— Résultat bon : baisse de T. A. considérable (plus de 5 cm.) portant à la fois sur la maxima et la minima avec disparition des signes fonctionnels.

— Résultat assez bon : baisse de T. A. nette (plus de

3 cm.) portant sur maxima et minima avec amélioration fonctionnelle très nette.

— Résultat médiocre : soit forte baisse de T. A., mais pas d'amélioration des troubles -- soit amélioration fonctionnelle, mais baisse de T. A. ne portant que sur la maxima (par conséquent les hypertensions à prédominance systolique ne peuvent par définition fournir que des résultats médiocres).

Soit baisse de T. A. modérée (2 ou 3 cm.) avec amélioration fonctionnelle (les hypertensions peu marquées ne peuvent, elles aussi, que se classer dans les cas médiocres).

— Résultats nuls : tous les autres, même si la T. A. a baissé un peu, même si par ailleurs il existe une amélioration considérable.

En tout, nous avons retenu 191 malades sur près de 250 que nous avons observés. Là-dessus :

— résultats bons ou excellents : 74 soit 38,7 %.

— résultats assez bons : 45 soit 23,5 %.

— résultats médiocres : 47 soit 24,6 %.

— résultats nuls : 25 soit 13,1 %.

Si l'on fait le décompte suivant la hauteur de la tension, on arrive aux chiffres suivants :

— *très fortes hypertensions* : maxima au-dessus de 26 : 29 cas :

bons ou excellents : 5 soit 17,2 %.

assez bons : 10 soit 34,5 %.

médiocres : 10 soit 34,5 %.

nuls : 4 soit 13,8 %.

— *fortes hypertensions* : maxima entre 23 et 26 : 77 cas :

bons résultats : 31 soit 40,2 %.

assez bons : 15 soit 18,2 %.

médiocres : 22 soit 28,6 %.

nuls : 10 soit 13 %.

— *Hypertensions d'intensité moyenne* : maxima entre 20 et 23 : 76 cas :

bons ou excellents : 34 soit 44,7 %.

assez bons : 21 soit 27,6 %.

médiocres : 13 soit 17,1 %.

nuls : 8 soit 10,5 %.

— *Hypertensions faibles* : maxima entre 17 et 20 (au Vaquez) : 9 cas :

bons : 4 soit 44,4 %.

médiocres : 2 soit 22,2 %.

nuls : 3 soit 33,3 %.

En résumé, sur près de 200 malades plus des 5/6 ont eu leur tension abaissée d'une façon notable et le 1/3 dans des proportions considérables.

Nous verrons que les échecs viennent tous en série et sont peut-être dus à un fléchissement dans la qualité du produit. La même survenue simultanée s'observe d'ailleurs pour les succès complets avec retour des chiffres T. A. à la normale, et à mesure que nous augmentons la pureté de notre produit les résultats s'améliorent. La *hauteur de la T. A.* n'est pas du reste le facteur déterminant du pronostic de la cure. Certes, les hypertensions très fortes au-dessus de 26 sont rarement ramenées à la normale mais les échecs complets ne sont pas plus fréquents dans ce cas que dans les autres.

Inversement, les hypertensions faibles, au-dessous de 20, sont plutôt moins sensibles au traitement octylique ou plus exactement elles se répartissent entre deux extrêmes : ou les chiffres T. A. sont ramenés à la normale, ou ils ne sont pas influencés du tout. Peut-être ces hypertensions faibles n'ont-elles pas un retentissement humoral suffisant pour permettre à l'octanol d'agir.

Il est très important en effet de connaître qu'aux doses où on l'administre ce corps se montre *incapable de déprimer une T. A. normale*, comme on le voit lorsqu'on l'utilise chez des sujets non hypertendus pour obtenir d'autres effets thérapeutiques.

C'est seulement chez les gens à T. A. élevée bien plus sensibles que les normaux (il en est de même, rappelons-le, expérimentalement) que l'alcool octylique, aux concentrations quasi-homéopathiques où on l'injecte, peut être

hypotenseur. Lorsque la T. A. est ramenée au chiffre physiologique, elle cesse de descendre et les derniers centimètres de baisse sont bien plus difficiles à obtenir que les premiers. Il y a là une régulation spontanée des effets qui est un avantage de l'octanol. L'oléate de soude, par exemple, fait un peu diminuer les T. A. normales, ce qui tient aux quantités bien plus fortes qu'on est obligé d'employer.

Mais les chiffres de T. A. ne sont pas le seul élément influencé par la cure octylique et ils le sont d'une façon très variable, suivant les cas. De nombreux symptômes cliniques sont modifiés et l'on peut constater aussi des changements humoraux importants. Enfin, la durée des résultats obtenus, remarquablement prolongée dans les cas favorables est à considérer.

Etude des effets cliniques

Ils ressemblent à ceux fournis par l'expérimentation.

— *La T. A. baisse*, nous l'avons vu :

Cette descente est toujours lente et progressive, 1/2 à 1 cm. de Hg à la fois en moyenne, s'accroissant petit à petit. Il n'y a jamais de dénivellations tensionnelles brusques ni violentes. Dans ces conditions, la chute de T. A. est très bien supportée. On dit quelquefois qu'il n'y a pas intérêt à abaisser la T. A. chez les hypertendus, que l'organisme est adapté à un certain régime de pression et même que changer les conditions tensionnelles peut donner lieu à des accidents.

Il est évident qu'il n'y a aucun intérêt à amener une dépression subite et transitoire, et que c'est exposer un malade atteint d'hypertension fixe à tous les inconvénients de l'hypertension oscillante, sans parler du choc initial. Mais nous ne croyons pas qu'il soit négligeable de réduire une surcharge circulatoire qui finit toujours par fatiguer le cœur ou le rein. L'expérience prouve d'ailleurs, nous allons le voir, qu'une hypotension graduelle et durable n'amène aucun accident et améliore non seulement les chif-

fres de T. A., mais l'état fonctionnel, général, cardiaque et rénal.

Nous pensons que même une hypertension bien tolérée doit être abaissée dans les conditions que nous venons de dire, parce que l'on ne court aucun danger à le faire et qu'on épargne au malade le risque d'accidents tardifs de fatigue viscérale.

L'effet hypotenseur de l'octanol se manifeste de façon très variable :

— tantôt la baisse commence *dès la première piqûre* et s'accroît progressivement à chaque injection. Au début on obtient des diminutions de 2 cm., puis à mesure que la T. A. se rapproche de la normale, les écarts se réduisent et chaque injection ne détermine plus qu'une différence de 1/2 cm.

Ces cas sont les plus favorables, ceux où l'on peut espérer revenir à la normale. Ils se rapportent environ au 1/4 des malades et s'observent surtout pour des hypertensions à maxima entre 20 et 25.

— Plus souvent l'hypotension est *plus tardive*. Elle est annoncée par la disparition des signes fonctionnels, l'augmentation de la diurèse, l'amélioration de l'état cardiaque. Puis la T. A. se met à baisser vers la cinquième injection de la série environ.

Cet aspect clinique est réalisé dans la moitié des cas.

— D'autres fois, enfin, la dépression tensionnelle est *plus retardée encore* : une première série n'a amené que des résultats fonctionnels et la T. A. n'est influencée que par une deuxième cure. C'est ce qui se passe dans 1/5 des cas.

Nous avons déjà insisté sur les précautions nécessaires pour la prise de T. A. Elle doit être faite avant l'injection d'octanol. Après celle-ci, en effet, il y a des modifications immédiates des oscillations, de la vibrance artérielle qui sont des causes d'erreur. Au moment même où on injecte, la T. A. baisse de 1 ou 2 cm. de Hg pour revenir après 1 ou 2 minutes à son chiffre antérieur. Ce n'est que plusieurs heures plus tard qu'apparaît l'hypotension définitive, celle

qu'on utilise vraiment en thérapeutique. Cet effet doux et retardé est très intéressant et oppose bien l'action de l'octanol à celle, immédiate et parfois brutale (nitrite d'amyle) des médicaments vaso-moteurs.

Très souvent après l'administration d'alcool octylique on observe des *trous auscultatoires*, à tel point que la drogue nous paraît avoir parmi ses propriétés spéciales, celle de faire apparaître ce phénomène ; chez des malades qui ne le présentaient pas, en effet, tout de suite après l'injection d'octanol, on pouvait voir celui-ci se produire. Dans l'ensemble, chez nos malades, nous l'avons retrouvé (au moins d'une façon épisodique au cours du traitement) dans la moitié des cas, proportion certainement bien supérieure à ce qui existe normalement chez les hypertendus.

On sait que le trou auscultatoire, consiste dans l'observation suivante :

Pour une pression donnée et sur un espace de 1/2 à 1 cm. par auscultation de l'artère sous-jacente, on entend des pulsations passer. Mais si alors on décomprime progressivement, les bruits disparaissent, comme si l'on était encore au-dessus de la pression maxima, et les battements ne redeviennent perceptibles qu'après un intervalle silencieux de grandeur variable mais qui peut atteindre 4 ou 5 cm. Par exemple on aura quelques battements à 25, puis le silence et les pulsations reparaissent à 20 jusqu'à la minima.

Il est évident que la vraie T. A. dans ce cas-là est 25 et non 20. On peut aisément s'en assurer en fatiguant la paroi artérielle par des prises de T. A. répétées. Il arrive toujours un moment où le trou auscultatoire disparaît et où les bruits sont entendus sans discontinuité depuis la maxima jusqu'à la minima.

Il en résulte la nécessité de gonfler fortement le brassard du sphygmanomètre, nettement au-dessus de ce qui paraît être le chiffre supérieur, de façon à ne pas laisser échapper quelques pulsations qui passent pour une T. A. bien plus élevée que l'apparente maxima.

On admet que le trou auscultatoire est dû à un état particulier de la paroi artérielle. Son apparition après administration d'octanol peut être rapprochée de la suppression des troubles fonctionnels d'ordre artériel : crampes, fourmillements, céphalées comme attestant une action vasculaire périphérique.

Tous ces faits observés par la méthode auscultatoire sont retrouvés intégralement par l'oscillographie qui montre quelques mouvements du style, puis une ligne droite avec reprise des oscillations, quelques centimètres plus bas. Ils apparaissent aussi bien avec un double qu'un simple brassard.

Il est bon d'être prévenu de la grande fréquence du trou auscultatoire au cours de la cure octylique pour ne pas croire à des hypotensions brusques suivies le lendemain d'une réascension des chiffres de T. A. qui ne sont dues en fait qu'à l'apparition épisodique du phénomène que nous venons de décrire.

Lorsque les chiffres diminuent, la maxima est toujours plus facilement influencée que la minima. Il y a deux raisons à cela : sa moins grande stabilité, d'une part, et, d'autre part, le simple fait qu'elle est plus élevée, ce qui donne évidemment une plus grande marge de variations.

— En général, c'est la maxima qui commence à descendre et la minima ne suit que quelques injections plus tard.

— Plus rarement, les deux T. A. amorcent leur baisse en même temps. Il s'agit alors de cas très favorables.

— Quelquefois, la maxima diminue et la minima ne bouge presque pas.

Jamais nous n'avons observé pourtant de pincement inquiétant de la tension différentielle ; quelquefois une première cure n'a agi que sur la maxima et au cours d'une deuxième série les deux tensions ont baissé. Les hypertensions oscillantes sont plus rebelles que les autres ; mais elles sont généralement fixées par l'administration d'alcool octylique et ce fait a son intérêt puisqu'on connaît le pronostic bien plus sérieux pour les T. A. variables que pour les T. A. stables.

La durée des résultats obtenus sera envisagée d'une manière globale à propos de l'effet non seulement sur la T. A. mais sur les autres facteurs cliniques.

— *Les troubles fonctionnels* de l'hypertension sont calmés d'une façon remarquablement constante.

Dans 190 observations sur 198, ils ont été au moins très diminués, dans 114 cas sur 198, ils ont complètement disparu.

Donc, amélioration considérable dans 96 % des cas ; disparition totale dans 56,7 %.

Il n'y a d'ailleurs pas de rapport étroit avec l'action sur la T. A. Beaucoup de malades ont été améliorés fonctionnellement, non tensionnellement ; l'inverse a pu aussi être exceptionnellement observé.

Les accidents les mieux influencés sont les petits symptômes vasculaires, crampes, fourmillements, sensations de doigt mort, mouches volantes. Ils sont supprimés en général dès les premières injections.

La céphalée est plus rebelle, mais il est rare qu'elle existe encore à la fin d'une série.

Plus tenaces sont les bourdonnements d'oreilles (probablement à cause de l'existence d'otosclérose sur laquelle le traitement n'a pas d'action) et surtout certaines algies persistantes, de siège fixe, qu'on voit de préférence chez les hypertendus qui ont présenté des accidents nerveux (spasmes, éclipses, hémiplegies transitoires). Ce ne sont déjà presque plus des troubles dus à l'hypertension elle-même et on peut vraiment dire que dans à peu près tous les cas les symptômes qui gênaient les patients disparaissent.

Il ne s'agit pas de suggestion. La plupart de nos malades étaient sceptiques et nous prévenaient que de nombreux traitements étaient restés inefficaces. Ils accusaient tous ensuite une amélioration considérable dont ils étaient surpris.

La preuve du bien-être éprouvé est aussi leur docilité à se déranger quotidiennement pour se prêter à une série d'injections, et au bout de quelques mois, dans les cas où les troubles commençaient à reparaitre, le fait qu'ils venaient demander spontanément une cure nouvelle.

Nous possédons des observations de sujets un peu hypochondriaques qui analysaient toutes leurs sensations, et où la diminution des divers signes fonctionnels est suivie jour par jour et progressivement.

Quant aux symptômes en rapport plutôt avec l'insuffisance cardiaque : algies précordiales, douleurs anginoïdes,

dyspnée paroxystique ou dyspnée d'effort, ils sont améliorés aussi, d'une part parce que la baisse de T. A. soulage le travail du cœur, d'autre part par une action directe cardiaque de l'octanol, que nous allons envisager.

Le mécanisme d'action sur les symptômes fonctionnels n'est d'ailleurs peut-être pas seulement dû à une influence sur la tension superficielle (nous ignorons si les autres agents tensio-négatifs ont la même propriété puisque celle-ci est inaccessible à l'expérimentation, pourtant elle a été signalée pour le cholalate de Na chez l'homme).

En effet, l'action hypnotique de tous les alcools et l'action anesthésique locale de l'octanol pourraient être invoquées aussi dans la pathogénie de cette sédation.

— *Le cœur* des hypertendus, non seulement supporte très bien la cure octanolique, mais encore se montre amélioré par elle.

Le *pouls* se ralentit, les signes fonctionnels cardiaques, nous l'avons vu, disparaissent souvent.

Le bruit de *galop* existait chez 1/4 de nos malades. En général, à la fin de la cure, on ne l'entend plus. On peut admettre qu'ils cessent d'être perçus dans les 4/5 des cas. Cette suppression n'est d'ailleurs souvent que temporaire et le bruit de galop peut reparaitre ensuite. Mais souvent aussi l'amélioration cardiaque se maintient indéfiniment.

Les *souffles* mitraux fonctionnels si fréquents chez les hypertendus ne sont pas influencés.

Nous avons observé un cas d'*alternance* où tout de suite après chaque injection d'octanol l'anisosphygmie disparaissait, et nous avons pu enregistrer le phénomène graphiquement. Au bout de 4 piqûres l'alternance a été complètement supprimée. Malheureusement, le malade est sorti à ce moment et peu de jours après il est mort chez lui d'une crise d'insuffisance ventriculaire gauche.

Les *dimensions* du cœur à l'orthodiagramme ne nous ont pas paru varier après l'octanol.

De même pour l'*électrocardiogramme*, on peut constater évidemment la disparition des extrasystoles, le ralenti-

tissement du cœur ; mais la prépondérance électrique gauche si fréquente, les altérations du complexe ventriculaires persistent toujours malgré le traitement.

L'*arythmie extrasystolique* est en général améliorée. Il faut distinguer les extrasystoles liées à l'insuffisance cardiaque gauche et qui disparaissent presque toujours en même temps que le bruit de galop et les extrasystoles vraies, autonomes. Nous en avons observé deux cas qui ont été améliorés ; les salves extrasystoliques sont devenues moins longues, moins nombreuses, mais la régularisation intégrale n'a pas été obtenue.

Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter d'arythmie complète.

— *Oscillations* :

On ne retrouve pas chez l'homme l'action si nette chez le chien de réduction des oscillations. L'effet est faible et très transitoire.

Pour l'explorer, nous avons utilisé surtout le grand oscillographe de Boulitte, qui permet d'avoir des tracés continus à vitesse constante et dans quelques cas le petit oscillographe Boulitte et l'appareil de Plesch.

Tout de suite après l'injection, les oscillations augmentent légèrement d'amplitude. Au bout de 5 minutes, elles reviennent à leur état antérieur et s'y maintiennent. Tardivement, à la fin de la série les changements observés sont si faibles, tantôt dans le sens de l'augmentation, tantôt dans celui de la diminution, qu'ils sont vraiment négligeables.

En résumé, et d'accord avec les constatations expérimentales, on voit que l'octanol n'est pas nocif pour le cœur et présente plutôt, au contraire, un effet tonicardiaque. *L'insuffisance cardiaque n'est donc nullement une contre-indication à la cure octylique au cours de l'hypertension.*

— *La diurèse* provoquée par le traitement est en plein accord avec les faits expérimentaux. Elle est très fréquente puisqu'on l'observe dans les 4/5 des cas, plus constamment donc que l'hypotension.

Sa date d'apparition au cours du traitement est précoce. Elle commence en général vers la troisième ou quatrième injection et précède la baisse de tension; c'est toujours un phénomène favorable et dont l'apparition permet d'espérer un bon résultat. Elle manque, au contraire, dans les cas rebelles.

Elle continue encore pendant quelques jours après la fin de la série d'octanol.

Son intensité est variable. En moyenne, la quantité des urines passe du simple au double (2/3 des observations). Mais parfois l'augmentation est bien plus forte. Des diurèses de 2 litres, 3 litres 1/2 ne sont pas rares.

Le cas le plus sensible que nous ayons observé est celui d'un malade dont les urines sont passées de 1.600 à 5.000 cc. par jour et s'y sont maintenues pendant 15 jours, soit une élimination de 75 litres en cette période de temps. Ensuite, les urines sont revenues à deux litres et sont restées à ce niveau (il n'y avait pas de néphrite). Cet homme a d'ailleurs un très bon résultat: T. A. tombée de 22-11 à 15-7 avec disparition de tous les troubles fonctionnels.

Il va sans dire qu'aucune modification n'était apportée au régime de boisson des malades et qu'il ne s'agit pas d'une diurèse provoquée par l'absorption abondante de liquides. Certains malades étaient oliguriques avant la cure, d'autres avaient de petits œdèmes qui ont disparu pendant la crise urinaire. A part ce cas particulier, nous n'avons pas observé l'importante diminution de poids à laquelle on aurait pu s'attendre. Il n'y a pas non plus de polydipsie. Peut-être l'effet diurétique a-t-il été compensé par une diminution des autres sécrétions (salive, sueurs).

Fait très important, il ne s'agit pas d'une simple diurèse aqueuse, avec dilution des urines :

La densité urinaire ne s'abaisse pas, dans deux cas même, elle a nettement augmenté.

L'élimination des chlorures dans les cas trop peu nombreux où nous l'avons étudiée, est accrue (sans changement aucun du régime alimentaire) :

Exemples : NaCl par 24 heures :

6 gr. 70 à 10 gr. ;

9 gr. 07 à 20 gr. 27 ;

11 gr. à 15 gr.

8 gr. 60 à 15 gr. ;

7 gr. 75 à 30 gr. 92, etc...

On voit les chiffres énormes qui peuvent être atteints. Les 30 gr. 92 correspondaient à une diurèse de 3.500 cc. La concentration urinaire n'est donc pas diminuée. Nous verrons que cette débacle chlorurique va en général de pair avec une baisse du chlore sanguin.

L'albuminurie, lorsqu'elle existe, tend à diminuer. Nous l'avons vu passer de 1 gr. 5 à 0 gr. 50, 0 gr. 75 à 0 gr. 30, 0 gr. 50 à 0 gr. 20. D'autres fois, elle n'a pas été influencée. D'ailleurs, ces dosages n'ont été faits qu'au tube d'Esbach, méthode peu précise.

L'azoturie augmente comme la chlorurie, c'est-à-dire proportionnellement à l'accroissement de la quantité des urines, sans changement de leur concentration.

Enfin, l'élimination de la phénosulfonéphthaléine (recherchée après injection intraveineuse du produit) n'est pas améliorée par la cure octanolique.

— *Effet sur l'état général :*

L'état général est une notion difficile à définir, mais capitale, faite de l'aspect du malade, de sa mine, de son appétit, de son aptitude au travail, etc...

Quoiqu'impossible à enfermer dans une statistique ou à enregistrer graphiquement, l'état général ne saurait être négligé dans l'étude des effets d'une drogue.

Il y a des traitements fatigants, d'autres, au contraire, sont plutôt tonifiants.

La cure octylique a le plus souvent un heureux effet sur l'état général, expliqué évidemment en partie par la disparition des troubles fonctionnels et le retour du sommeil, mais pas exclusivement, car il s'observe même chez des hypertendus qui, auparavant, n'étaient gênés par aucun de ces symptômes.

En règle, les malades se sentent plus forts. Nombre d'entre eux qui avaient dû interrompre leur métier, ont pu le reprendre ensuite. En particulier, nous avons eu l'occasion de soigner les consultants cardiologiques de la Compagnie du Nord, et sur le carnet médical de ces sujets, le bénéfice social du traitement s'inscrivait avec évidence (suppression des interruptions de travail, consultations bien moins nombreuses, etc...).

Cette influence favorable sur l'état général est observée en gros dans les 3/4 des cas, dans le dernier quart elle manque ou est masquée par des incidents sur lesquels nous reviendrons.

— *Effet sur les propriétés physiques du sang des hypertendus :*

— *Tension superficielle :* Il n'y a aucun parallélisme net entre l'influence sur la T. S. du sang et celle sur la tension artérielle et la clinique s'éloigne là des constatations expérimentales.

D'une façon générale, pourtant, la tension superficielle s'abaisse faiblement.

Exemples :	avant traitement		après traitement
	98 gouttes		102 gouttes
	98 —		100 —
	96 —		98 —
	94 —		95 —
	94 —		98 —
	95 —		98 —
	97 —		98 —
	93 —		96 —
	94 —		97 —
	95 —		102 —
			etc.

Donc, des chutes peu marquées, mais tout de même assez nettes.

Les méthodes d'arrachement nous donnent en règle des résultats analogues : exemples de l'ordre de grandeur :

		Avant traitem ^t	Après traitement
Goiffon	dynamique	60,8	58
	statique	57	55
Lecomte du Nouy, sérum:	dynamique	68	60
	statique	60	56,8
Lecomte du Nouy, sérum:	dynamique	64	55,1
	statique	59,7	52,4
Goiffon sérum:	dynamique	61	52,5
	statique	56,6	50,2

C'est surtout la T. S. dynamique dont la valeur décroît, la T. S. statique étant beaucoup moins influencée, et l'on constate une *diminution de la T. S. différentielle* qui rapproche ces sangs additionnés d'octanol de ceux des malades atteints d'ictère.

Mais ces faits s'observent aussi bien dans des cas où la T. A. a diminué que dans ceux où elle n'a pas bougé.

Il y a donc des cas où la T. S. baisse sans que les chiffres tensionnels dessinent le même mouvement. L'inverse est vrai aussi et chez certains de nos malades, la T. A. a un peu descendu sans que la T. S. se modifie.

Pourtant il ne faut pas exagérer le scepticisme. Tous les malades qui ont eu un résultat excellent ont présenté une décroissance manifeste de leur T. S. sanguine (non proportionnelle, il est vrai, à la quantité dont la T. A. baissait).

Dans les cas rares (3) où en cours de traitement est apparue une montée de la T. S., celle-ci a toujours correspondu à un coup d'hypertension et nous avons vu que le même phénomène peut être constaté chez les sujets à hypertension oscillante. Il y a donc tout de même un rapport entre T. A. et T. S., mais il est tellement dissimulé par d'autres facteurs (un de nos cas d'hypertension qui nous avait surpris par une T. S. très basse à 102 gouttes a fait deux jours plus tard de l'ictère, par exemple), qu'il n'apparaît que lorsqu'on observe un grand nombre de malades et d'une façon statistique, non individuelle. Il est impossible,

comme nous l'avons espéré un moment, de faire des mouvements de la T. S. un test de l'activité du traitement.

Les conditions de la clinique sont bien moins favorables que celles de l'expérimentation : les doses beaucoup plus faibles, les réactions complexes d'un organisme pathologique ne permettent pas de retrouver des phénomènes aussi schématiques.

— *Viscosité* : Dans les 4 cas où nous l'avons examinée, elle n'a pratiquement pas bougé, pendant la cure :

3,6 à 3,8

3 à 3,5

4 à 3,8

6 à 6

— *Coagulabilité* : Nous avons recherché ses modifications dans 16 cas, les chiffres diminuent de moitié environ, ce qui est beaucoup, étant donné les quantités insignifiantes de produit qu'on injecte. L'action est assez transitoire, semble-t-il, et disparaît quelques jours après la fin du traitement, mais des cas plus nombreux devront être mesurés avant d'émettre une opinion définitive.

Chez tous les malades qui présentaient avant la cure des hémorragies : épistaxis, métrorragies, etc..., celles-ci ont totalement et durablement disparu.

Composition chimique du sang :

Ses modifications après traitement sont assez variables suivant les cas et nous pensons qu'il est inutile d'aligner une foule de chiffres contradictoires.

Disons seulement que l'*hydrémie* (par l'extrait sec) augmente en général un peu.

Les *protéines sanguines* (élevées chez les hypertendus) ont tendance le plus souvent à baisser.

Quelquefois, cependant, elles restent stationnaires ou même croissent légèrement.

Azotémie :

Dans la majorité des cas, elle se réduit, mais d'autres fois elle monte ; les écarts ne sont pas grands.

Le chlore sérique dans la dizaine de cas où nous avons pu l'examiner, a constamment diminué (variations extrêmes : 0 gr. 10 minima; 0 gr. 55 maxima, variation moyenne 0 gr. 28), ce qui est à rapprocher de la décharge chlorurique.

Tous ces résultats ne sont pas actuellement susceptibles d'une interprétation satisfaisante, et leur incohérence apparente reflète la complexité des troubles des métabolismes au cours de l'hypertension.

On voit donc que *l'aspect clinique général* des hypertendus traités par l'octanol est assez variable selon les cas.

— Tantôt *la baisse s'amorce dès le début et s'accentue progressivement*.

Voici un exemple résumé de ce genre d'observations :

M. H..., veilleur de nuit, âgé de 66 ans, se sait atteint d'hypertension artérielle depuis deux ans. Il présente des sensations de lourdeur dans les jambes, des crampes dans les avant-bras, des bourdonnements d'oreille, mais pas de céphalée et ne s'inquiète pas du tout de ces troubles.

Mais il y a deux mois, un matin en se réveillant, il ressent **une** pesanteur dans le bras gauche et s'aperçoit que sa main est complètement paralysée.

En ville on trouve alors une T. A. à 22 qui passe à 26 malgré les saignées répétées et une série d'injections d'acétylcholine. Les symptômes fonctionnels persistent et s'exagèrent, et la main gauche ne peut toujours pas être utilisée.

Le 20 août le malade a une T. A. de 25-16; le cœur est normal; les réflexes tendineux sont plus vifs au membre supérieur gauche qu'au droit; il n'y a pas de signe de Babinski. La main gauche ne peut qu'ébaucher quelques mouvements sans force. Le reste de l'examen est négatif. Les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

On commence alors le traitement à la solution aqueuse d'octanol. Le malade n'est pas hospitalisé, ne change rien à son régime, ni à son genre de vie et fait tous les jours un long trajet pour venir aux injections. Ce traitement ambulatoire n'a pas permis d'étudier la diurèse.

Voici le tableau des résultats :

20 août :	T. A. 25-16 — 2 cc. de solution aqueuse d'octanol.
21 août :	— 5 cc.
22 août :	diminution des signes fonctionnels : T. A. 21-10 — 5 cc.
23 août :	T. A. 20-14 — 5 cc.
24 août :	— 5 cc.
25 août :	T. A. 19-12 — 5 cc.
26 août :	T. A. 18-12 — 5 cc.
28 août :	— 5 cc.
29 août :	disparition complète des signes fonctionnels. début du retour de la motilité dans la main : T. A. 17-11 — 5 cc.
30 août :	— 5 cc.
31 août :	— 5 cc.
1 ^{er} septemb.:	T. A. 16-9 — 5 cc.

La baisse persistait un mois plus tard. Le malade se servait parfaitement de ses deux mains et n'éprouvait plus aucun trouble. Les réflexes étaient symétriques. L'azotémie était à 0,35

La T. S. dynamique plutôt basse; la T. S. statique demeurant élevée (nous ignorons malheureusement leur chiffre avant la cure).

— Appareil de Goiffon : sérum T. S. dynamique 53 d. 8;
statique 50 d. 9.

— Appareil de Goiffon : plasma T. S. dynamique 56 d. 3 ;
statique 54 d. 9.

— Tantôt la *réduction tensionnelle apparaît vers les dernières piqûres* de la série : Rappelons la succession habituelle des symptômes dans ce cas :

amélioration fonctionnelle d'abord ;

diurèse ensuite ;

chute de la T. A. enfin.

La majorité des observations entrent dans ce type.

— Tantôt la *baisse ne survient qu'au bout d'une deuxième série* d'injections, la première ayant eu un résultat purement fonctionnel.

Voici une observation très résumée comme exemple :

M. P..., 32 ans, employé à la Compagnie du Nord, vient nous trouver en août 1932 pour une hypertension artérielle dont il souffre depuis l'âge de 20 ans : On ne retrouve dans les antécédents aucune affection qui explique l'origine de la maladie. Il n'y a pas de facteur héréditaire.

Ce sujet au faciès rouge se plaint d'une céphalée intense et sans cesse croissante, de dyspnée d'effort, de bourdonnement d'oreille.

La T. A. est de 21-12.

L'examen somatique est négatif; au cœur en particulier il n'y a pas de bruit de galop mais seulement un éclat du 2^e bruit à la base. L'électrocardiogramme montre une prépondérance électrique gauche.

T. S. : 95 gouttes; viscosité : 3,6; urée sanguine : 0,45; chlorures sériques : 6 gr. 70, protéines: 88 gr.

Les urines (1.500 cc. par jour) ne renferment ni sucre ni albumine. L'élimination de la phénolsulfonépthaléine est de 50 % :

On fait 18 injections hebdomadaires de 20 cc. de solution aqueuse d'octanol.

La T. A. passe à 19-10 donc une amélioration médiocre.

Voici l'examen du sang en cours de traitement à la douzième injection :

T. S., 98 ; chlorures, 6,60; protéines, 91 gr.; urée, 0,30.

Mais les urines ont monté de 1.500 à 3.500 cc.; tous les signes fonctionnels ont complètement disparu; l'état général s'est transformé et le malade peut reprendre sur les chemins de fer un travail très fatigant qu'il avait dû abandonner depuis plusieurs mois.

Cinq semaines après ce résultat fonctionnel et général persistait. La T. A. était de 20,5-15.

On fait alors 9 injections de 20 cc. de la solution aqueuse d'octanol qui ramènent la T. A. à 17-10 et la T. S. du sang à 102 gouttes.

On voit donc que l'amélioration tensionnelle notable n'est survenue qu'à la deuxième série.

Nous reviendrons sur cette question des cures successives lorsque nous traiterons le sujet très important de la durée des résultats obtenus.

Disons simplement que l'accentuation de l'amélioration par des séries répétées est la règle, mais n'est pourtant pas constante. Voici un exemple très résumé de l'épuisement des effets :

Mme T..., 49 ans, sans profession, est atteinte depuis une dizaine d'années de son hypertension. C'est une femme pâle, tourmentée par une céphalée intense, incessante, qui entraîne une insomnie presque complète. Il existe de la dyspnée au moindre effort et des crises de dyspnée nocturne. Une hémorragie rétinienne a réduit de moitié la vision de l'œil droit. La T. A. est à 24-13.

Au cœur on constate un bruit de galop et un souffle d'insuffisance mitrale vraisemblablement fonctionnelle.

Le pouls est à 110 et les oscillations artérielles sont de faible amplitude.

Le reste de l'examen clinique est négatif. Les urines ne renferment pas d'albumine. L'électrocardiogramme montre une image de bloc de la branche droite du faisceau de His.

Sang : T. S., 94 gouttes; densité, 1.051; viscosité, 4,4; urée, 0,40.

On fait 10 injections quotidiennes de 20 cc. de solution aqueuse d'octanol. L'amélioration est très grande malgré l'état lamentable de la malade au début du traitement. La céphalée a complètement disparu, ainsi que la dyspnée et cette femme a retrouvé une activité physique qu'elle avait perdue depuis longtemps. La T. A. est passée à 18-11.

La diurèse est venue de 1.500 à 2.000 cc.

Au cœur il n'y a plus de bruit de galop, même après l'effort. Le souffle mitral persiste.

Sang : T. S., 95; hydrémie, 80 %; urée, 0,25; chlorures, 6 gr. 67.

Urines : NaCl, 9 gr. 07 par litre, 20 gr. 27 par 24 heures.

Cet effet se maintient pendant un mois, puis la céphalée reparaît, quoique moins forte qu'auparavant, et la T. A. oscille entre 22 et 28.

19 injections de la même dose d'octanol restent sans aucun résultat.

Peut-être cet épuisement de l'action était-il dû d'ailleurs à un défaut dans la préparation du produit, car nous étions alors dans une de ces séries d'échecs dont nous allons parler.

En somme, on voit que toutes les combinaisons sont possibles. La baisse de T. A. peut commencer dès le début des injections; apparaître vers la fin de la première série (c'est la règle); apparaître ou s'exagérer à la deuxième série seulement; être moins nette au contraire à la deuxième série qu'à la première (c'est exceptionnel); manquer complètement enfin.

Les malades donc sont *inégalement sensibles* à la drogue et ce fait (qui existe pour n'importe quel médicament) était particulièrement à prévoir pour l'octanol. Il suffit de se rappeler les différences considérables qu'on constate expérimentalement sur les animaux utilisés. Rappelons que les chiens vagotoniques sont bien plus rebelles que les sympa-

thicotoniques ; ceux à grandes oscillations artérielles que ceux à petites oscillations.

Nous avons cherché si chez l'homme on pouvait découvrir des indices qui permettent de prévoir l'efficacité du traitement et nous n'avons rien trouvé de bien net.

— *L'âge du malade* n'a aucune importance. Les pourcentages de succès sont les mêmes chez les hypertendus très jeunes (20 à 30 ans), chez ceux à l'âge moyen de la vie, et chez les vieillards.

— *L'âge de l'hypertension* n'entre pas en ligne de compte non plus. Contrairement à ce qu'on pourrait croire, les hypertensions invétérées, constatées depuis des décades, réagissent de la même façon que d'autres installées depuis quelques semaines seulement.

— *La complexion des malades* peut pourtant fournir quelques renseignements : on sait que Volhardts divise les hypertendus en rouges pléthoriques, à grandes oscillations, particulièrement exposés aux accidents cardiaques — et blancs, pâles, spasmodiques, à petites oscillations, surtout menacés par les complications encéphaliques.

Or, d'une façon très générale, il nous semble que les sujets rouges, réagissent mieux que les blancs. Malheureusement, le plus souvent il est impossible de décider dans laquelle des deux catégories entre le sujet à traiter, ce qui empêche toute statistique, même approximative. En outre, même en ne prenant que les cas bien tranchés, les exceptions (échecs chez les rouges, succès chez les blancs) sont suffisamment nombreuses pour rendre la règle très contingente.

Malgré tout, la tendance générale des faits cliniques est là d'accord avec la physiologie puisque les sujets blancs sont vagotoniques et les sujets rouges plutôt sympathicotoniques.

Il était logique alors de chercher à *sensibiliser les malades* en leur donnant de la belladonne. Nous l'avons fait dans quelques cas en administrant de la teinture de belladonne, soit avant la cure, soit pendant celle-ci, soit à la

fois avant et pendant le traitement. Nous avons essayé aussi les injections d'atropine. (On ne peut les faire dans la même seringue que l'octanol à cause de la précipitation de l'atropine en milieu alcalin). Mais nous n'avons obtenu aucun résultat concluant. En particulier, les patients qui avaient été rebelles à l'influence de l'alcool octylique tout seul, n'y sont pas devenus sensibles après prise de belladonne.

Les rapports entre *la hauteur de l'hypertension* et les effets de la thérapeutique ont déjà été examinés.

La *forme de l'hypertension* ne fournit pas de fondement bien solide au pronostic. Pourtant l'hypertension oscillante est plus rebelle que l'hypertension stable (peut-être à cause de l'importance très grande qu'y ont les phénomènes vasomoteurs).

L'hypertension solitaire donne le plus grand nombre de bons résultats.

Mais le fait qu'il existe des symptômes d'atteinte cardiaque ou rénale, n'autorise nullement à prédire un échec. Bien souvent, au contraire, on observera leur disparition après le traitement, prouvant ainsi leur nature fonctionnelle et leur liaison étroite avec les chiffres tensionnels.

Enfin, *le chiffre de T. S. du sang* lui-même ne permet pas une prévision certaine. Les meilleurs cas ne sont pas ceux qui ont la T. S. la plus élevée (donc la plus anormale). Ce ne sont pas plus ceux où elle est le plus près de sa valeur physiologique. Il n'y a aucun rapport obligé entre ces valeurs de T. S. et l'influence qu'aura l'alcool octylique.

On voit combien il est difficile de savoir d'avance les effets qu'on doit obtenir. Comme il n'y a pas de contre-indication à une thérapeutique inoffensive, le seul moyen de connaître son efficacité pour un cas donné, c'est d'essayer ; et il faut être très large pour les indications, toutes les formes, tous les degrés de l'hypertension pouvant être justifiables de la cure octylique.

Si d'ailleurs, au lieu d'analyser un à un les succès et les échecs on les étudie *chronologiquement*, on est frappé de

leur survenue en longues séries. Nous avons eu ainsi une succession désespérante pendant l'automne et l'hiver de 1933 qui ont fourni la majorité des résultats nuls dans notre statistique. Inversement, les succès considérables et complets viennent aussi ensemble en petits paquets.

Ceci amène à penser qu'autant peut-être que les sensibilités individuelles, la qualité du produit employé intervient. A la suite de cette série d'échecs constatés en 1933, non seulement sur nos malades, mais aussi par tous les autres médecins qui essayaient la drogue que nous leur avions donnée, nous avons perfectionné la purification de notre octanol, changé son mode de conservation, et, tout de suite, la statistique s'est améliorée. Il faut remarquer aussi que les succès sont plus nombreux l'été que l'hiver, probablement à cause de la température plus haute qui élève le titre de saturation de l'eau octanolée.

Une fois de plus, nous insistons sur la nécessité d'employer un produit parfaitement pur, la moindre altération empêchant complètement son activité.

Mais le traitement par l'alcool octylique, s'il est sans danger aucun, même chez des malades très atteints, n'est pourtant pas sans *incidents*.

On peut schématiquement en distinguer trois degrés, entre lesquels tous les intermédiaires existent.

— *Le premier degré* est représenté par de petits frissons apparaissant deux heures après l'injection et durant 1/2 à 1 heure. C'est un symptôme assez fréquent puisqu'on le voit dans le 1/10 des cas à peu près.

— *Le deuxième degré* a une symptomatologie plus précise :

Deux heures après l'injection (cette durée d'incubation étant constante), le malade présente un grand frisson généralisé. En même temps existent des douleurs lombaires et des courbatures. La T. A. ne bouge pas ; la T. S. du sang non plus.

Le frisson dure 1/4 d'heure, les douleurs persistent une

ou deux heures puis disparaissent sans laisser aucune trace.

Ces phénomènes sont assez rares et se voient environ chez 3 % des malades traités.

— *le troisième degré* est l'exagération des troubles précédents : frisson, lombalgie, malaise, courbature.

Il s'y ajoute une élévation thermique qui peut atteindre 38°5 ou 39°. La durée est plus longue et s'étend sur quelques heures après lesquelles tout revient à la normale.

Ces faits sont exceptionnels, puisque nous ne les avons observés que deux fois sur plus de 200 cas et pas une seule avec l'octanol complètement purifié.

Nous nous sommes demandé quelle interprétation il fallait donner à ces phénomènes. Nous avons pensé d'abord qu'il s'agissait de *signes d'intoxication* par la drogue : mais plusieurs constatations s'élèvent contre cette théorie.

En effet, les incidents se produisent non pas à la fin des séries ou après l'administration de doses particulièrement fortes, mais indifféremment, au début, au milieu ou à la fin des piqûres. Dans certains cas, ils sont survenus à la première ou à la deuxième injection.

Si on continue la cure octanolique, ils ne se reproduisent pas aux injections suivantes, en général, ce qui exclut vraiment l'idée d'une intoxication.

Enfin, ils ne ressemblent en rien aux symptômes de l'intoxication expérimentale (qui apparaît du reste pour des doses des milliers de fois supérieures) avec son hypotension extrême, sa chute de la T. S. du sang, ses troubles respiratoires.

Nous avons envisagé alors l'hypothèse d'une *intolérance* des malades au médicament, mais là encore, des objections s'élèvent : les incidents devraient apparaître au début des séries alors qu'ils s'observent à n'importe quel moment.

Surtout, là aussi, le fait qu'on puisse continuer les injections sans nouveaux ennuis est peu compatible avec l'idée d'une intolérance dont on concevrait mal le caractère intermittent.

Dans quelques cas, pourtant, les malades ont présenté des frissons, non pas une seule, mais plusieurs fois au cours de la série, mais en règle il n'en est pas ainsi. Dans ces cas aberrants, il a suffi de diminuer la dose injectée pour voir disparaître les symptômes.

L'idée d'une *altération du produit* peut être soulevée également. Il y a des cas où elle est indiscutablement exacte. Nous avons vu survenir des frissons en série chez plusieurs sujets qui avaient reçu une solution d'octanol contenue dans un grand flacon qu'on avait oublié de boucher. Il a suffi de changer la drogue pour que tout rentre dans l'ordre.

Mais, d'autres fois, on ne trouve rien de semblable : ni la réaction alcaline de la solution, ni sa T. S. ne se modifient. Et, parmi les malades qui reçoivent une même solution, quelques-uns font des troubles et les autres supportent très bien le traitement.

Si bien qu'aucune pathogénie n'est pleinement satisfaisante : l'organisme réagirait-il à certains moments aux modifications de sa T. S. ? C'est une hypothèse gratuite et purement explicative.

La *nature* des symptômes observés nous échappe aussi.

Il ne s'agit pas en particulier d'un choc vrai puisqu'on n'en observe pas le signe le plus important, l'hypotension, puisqu'on ne constate pas non plus la chute de T. S. du sang signalée, nous l'avons vu, au cours des chocs par Benhamou et Béguet, Zunz et La Barre.

En tout cas, le fait important, c'est l'*extrême bénignité* de tous ces incidents. En général, ils se réduisent à quelques frissonnements. Jamais ils n'ont déterminé la moindre aggravation dans l'état du malade, même en pleine insuffisance cardiaque ou rénale. Ils passent souvent inaperçus du patient lui-même, si un interrogatoire systématique ne les signale pas à son attention.

Nous ne nous sommes un peu attardé sur eux qu'à cause de la bizarrerie de leurs conditions d'apparition. En pratique, ils sont négligeables d'autant plus qu'ils ne reparaissent

sent souvent pas si on continue la thérapeutique sans rien changer.

La conduite à tenir lorsqu'ils se produisent est :

— d'abord de vérifier si le produit dont on se sert n'est pas altéré, en contrôlant sa limpidité, son odeur, sa réaction alcaline, sa T. S.;

— ensuite, par excès de prudence, de diminuer les doses injectées.

Il n'y a aucune influence sur le résultat final de la cure octylique.

Nous nous étions demandé un moment après une série d'observations heureuses si l'apparition de frissons ne serait pas un fait d'un bon pronostic qui attesterait la sensibilité du sujet à l'octanol et présagerait un succès. Il semble bien en réalité que les pourcentages soient à peu près les mêmes avec ou sans frissons. Actuellement notre statistique donne une proportion plus forte de bons résultats pour les cas accompagnés d'incidents (45 %), que pour ceux sans incidents (34 %). Mais nous croyons que pour un calcul établi sur des cas plus nombreux que nos 200 malades, ces chiffres arriveraient à s'égaliser.

Le dernier point qui reste à étudier au sujet du traitement de l'hypertension artérielle par l'octanol, c'est *la durée des résultats* obtenus et *les effets lointains* que l'on observe.

C'est un problème d'une importance capitale. Il n'y a aucun intérêt à abaisser la T. A. pour quelques heures et à la voir remonter tout de suite après. De brusques oscillations tensionnelles ne peuvent qu'être nuisibles aux malades.

Des corps comme le nitrite d'amyle amènent une chute brutale de T. A. suivie d'une réascension immédiate qui est très utile dans les spasmes comme l'angor pectoris, mais ne saurait être préconisée dans le traitement de l'hypertension.

La saignée qui est une manœuvre excellente chez les hypertendus a une action surtout fonctionnelle, elle déprime

peu la T. A. et son influence très transitoire ne dépasse pas quelques jours.

Les vaso-dilatateurs comme l'acétylcholine sont peu actifs et leur efficacité ne survit guère au moment même où on les injecte.

La radiothérapie surrénale donne quelquefois des résultats bons et durables mais dans la grande majorité des cas se montre sans effet aucun.

L'intérêt de l'octanol c'est la possibilité (sinon la certitude) d'obtenir des résultats prolongés pendant des mois ou même des années.

La durée d'action est d'ailleurs très variable suivant les malades.

En moyenne, dans la grande majorité des cas on peut la fixer de *deux à six mois*.

En refaisant une série d'octanol de temps à autre, on stabilise ces malades à un certain niveau et il arrive fréquemment qu'on puisse espacer ensuite les injections.

Voici un exemple résumé de ce genre d'observations :

Mme G..., 33 ans, est atteinte d'une forme grave d'hypertension. La maladie s'est installée un an avant notre examen, à la suite d'une néphrite angineuse. A ce moment ont existé des œdèmes, de l'hyperazotémie (dont la malade ne peut préciser le chiffre). Puis ces signes rénaux ont disparu; mais il est demeuré une tension à 21-10 que rien n'a pu abaisser. Un régime strict suivi à la lettre par cette femme anxieuse, deux séries de 10 injections d'acétylcholine, des saignées répétées tous les 15 jours, des séances de radiothérapie surrénale, n'ont eu aucun résultat. Les troubles fonctionnels sont très marqués, il y a de la céphalée, de la dyspnée au moindre effort, des palpitations, des sifflements dans les oreilles.

Le cœur est rapide (110). L'auscultation, le pouls et l'électrocardiogramme montrent une arythmie extrasystolique considérable. Des extrasystoles de tous les types se succèdent sans cesse et il est difficile de trouver un lambeau de rythme cardiaque normal. Les oscillations sont de très petite amplitude, difficiles à enregistrer à cause de l'arythmie.

Examen du sang : T. S., 96; viscosité, 3,6; urée, 0,45; protéines, 112 grammes.

Donc une urée un peu élevée (surtout chez une malade qui ne

mangeait pas de viande depuis un an) et des albumines exceptionnellement hautes.

On fait 6 injections seulement de 10 cc. de solution aqueuse d'octanol. L'amélioration fonctionnelle est considérable, il ne persiste que quelques palpitations.

On ne perçoit plus que quelques rares extrasystoles au cœur et sur les tracés.

La T. A. a un peu baissé, 18-10.

Sang : T. S., 98; viscosité, 3,8; urée, 0,35; protéines, 90 gr.

L'état général est transformé. Mme G... reprend ses occupations ménagères et peut faire face à un déménagement fatigant.

Au bout d'un mois l'amélioration fonctionnelle et générale persiste. La T. A. est à 19-9. On fait de nouveau 6 injections seulement de 20 cc. de solution aqueuse d'octanol.

Cette fois les signes fonctionnels disparaissent complètement et la T. A. vient à 15,5-8, pratiquement normale. La malade reprend son métier de professeur de dessin qu'elle avait abandonné depuis un an.

Trois mois après le résultat persistait.

Six mois après la T. A. remonte un peu à 19-9,5.

On refait 6 injections de 20 cc. d'octanol aqueux, qui ramènent docilement la T. A. à 16-9.

Un mois après, à l'occasion d'une grippe, la T. A. revient brusquement à 20-10 en même temps que reparaissent des palpitations des extrasystoles, de la dyspnée d'effort. 5 injections de la même dose d'octanol apaisent tous les troubles et réduisent la T. A. à 16-9.

L'amélioration se maintient 6 mois pendant lesquels la malade est perdue de vue.

Lorsqu'elle revient, elle se sent très bien, mais la T. A. est à 20-13.

Après 11 injections de 20 cc. d'octanol aqueux, elle descend à 15-8 où elle se maintient depuis 8 mois.

Cette malade atteinte d'hypertension des sujets jeunes, consécutive à une néphrite, et rebelle à tous les traitements, est donc ramenée à la normale régulièrement par l'octanol à faible dose. La durée des rémissions augmente peu à peu, et il est permis d'espérer, à l'aide de traitements d'entretien dont nous reparlerons, une stabilisation à peu près indéfinie. En tout cas, la vie de cette femme a été transformée et elle a pu reprendre toutes ses occupations, sans troubles fonctionnels et avec une T. A. normale.

La durée moyenne d'amélioration de deux mois est donc un chiffre plutôt pessimiste. Très souvent d'ailleurs nous n'avons pas attendu la rechute pour faire une deuxième série de consolidation.

Il y a pourtant quelques cas où l'effet est plus court. Notre observation la plus mauvaise n'a été influencée que pendant quatre jours. 6 cas sont remontés au bout de 15 jours. Et il y a surtout des cas meilleurs qui se sont maintenus bien plus longtemps avec une seule série du produit.

En voici, très résumé, un exemple :

M. P..., 68 ans, capitaine en retraite, présente depuis 10 ans une hypertension aux environs de 24. Il a des bourdonnements d'oreille, des céphalées, des crampes, des mouches devant les yeux. On lui a administré de la naïodine, du lipiodol, de l'acétylcholine sans le moindre résultat.

L'examen clinique ne montre rien d'anormal. Bordet-Wassermann négatif; ni glycosurie, ni albuminurie.

On fait 10 injections à 5 cc. de solution aqueuse d'octanol (cure ambulatoire sans hospitalisation) : La T. A. passe de 24-12 à 15-8 et tous les signes fonctionnels disparaissent complètement. Le malade ne revient que 7 mois plus tard. Il n'a plus ressenti aucun trouble. L'examen somatique est toujours négatif et la T. A. est à 17-8. La T. S. différentielle du sang est encore faible :

Goiffon : sérum dynamique : 56,8; statique, 53,9; plasma dynamique, 58,8; statique, 55,3.

M. Hamburger a eu l'amabilité de nous donner connaissance d'une série de 29 grands hypertendus traités et améliorés par l'octanol. Reconvoqués six mois plus tard, tous ces malades demeuraient débarrassés de leurs troubles fonctionnels ; trois seulement avaient une maxima au-dessus de 20.

Il nous est impossible de donner une statistique complète de la durée des améliorations pour tous nos cas, parce que beaucoup de malades ont été perdus de vue et, reconvoqués, ne sont pas revenus. En ne jugeant que sur une centaine de cas (sur lesquels il faut écarter une vingtaine d'échecs) seulement 10 % ont été améliorés moins de 6 semaines, 50 % l'ont été plus de trois mois. Les autres se

répartissent entre ces deux chiffres. Des séries ultérieures permettront, il faut l'espérer, de prolonger les effets du médicament.

Il est assez difficile de s'expliquer les résultats très prolongés qu'on observe dans les cas favorables. L'octanol est certainement éliminé depuis longtemps de l'organisme des malades alors que son influence persiste toujours. Peut-être pourrait-on admettre qu'il rompt un cercle vicieux ; l'hypertension tendrait à aggraver les troubles humoraux (par exemple à élever la T. S. du sang) et ceux-ci, à leur tour, contribueraient à élever la T. A. L'octanol dans cette théorie empêcherait cet échange de mauvais procédés. Il est à remarquer, à l'appui de cette hypothèse, que l'abaissement de T. S. est persistant comme la chute de T. A.

En résumé, les injections intraveineuses d'eau saturée d'alcool octylique primaire jouissent de propriétés thérapeutiques intéressantes au cours de l'hypertension artérielle. Elles se montrent capables de supprimer les troubles fonctionnels, d'augmenter la diurèse, d'abaisser la T. A. dans des proportions notables dans 4/5 des cas et d'une façon considérable dans 1/3 des cas. Malgré des incidents insignifiants, la méthode est sans aucun danger, même en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale avancée. L'absence de contre-indications, l'impossibilité de prévoir quels sujets seront sensibles à la drogue, justifient l'essai de la cure octanolique dans toutes les formes d'hypertension. Les résultats obtenus sont assez durables, 2 à 6 mois en moyenne, et sont susceptibles en général d'être entretenus ou accentués par de nouvelles séries d'injections. Il n'y a jamais ensuite d'hypertension compensatrice.

Il est légitime d'associer l'octanol au régime alimentaire prescrit d'ordinaire dans l'hypertension. On peut évidemment aussi l'employer concurremment avec les autres thérapeutiques classiques (saignée, etc...), mais nous ne l'avons pas fait pour ne pas fausser notre statistique. Nous avons cherché également à prolonger l'action de la drogue

sur l'organisme. Pour cela, nous avons tenté d'autres méthodes d'introduction que la voie intraveineuse.

— La *voie sous-cutanée* sous forme d'injections huileuses, indolores, contrairement aux injections alcooliques, est actuellement à l'étude. Il faut voir en effet si l'octanol passe bien dans la circulation et n'est pas fixé ou détruit par les muscles et le tissu cellulaire sous-cutané.

— Mais la plus intéressante est la *voie buccale* : Des pilules de mie de pain imbibée d'octanol se sont montrées peu actives. Il n'en est pas de même de *capsules* kératinisées pour n'être digérées que dans l'intestin, et contenant de l'huile d'olives avec 2 gouttes d'octanol pur par capsule.

La dose est bien plus forte que celle qu'on administre en intraveineuse, mais il y a certainement une grande partie du corps qui est perdue. Pourtant l'efficacité des capsules est indiscutable. Nous avons étudié avec prédilection la voie veineuse, parce qu'on sait exactement la quantité de drogue qu'on donne, parce qu'on est sûr qu'elle est bien prise et absorbée, parce que l'action est rapide et mesurable.

Les capsules n'ont été employées que plus récemment et associées aux injections dans une quinzaine de cas seulement.

Elles sont absolument inoffensives et dans des essais systématiques, nous avons pu en donner jusqu'à 12 par jour, à des sujets non hypertendus il est vrai, sans déterminer le moindre trouble. La dose moyenne à prescrire est de 3 ou 4 par jour pendant 10 ou 15 jours. Il n'y a jamais aucun incident, ni général (comme on en voit par la voie veineuse), ni digestif. L'estomac et l'intestin supportent parfaitement cette thérapeutique.

Nous avons trop peu de cas encore pour donner une statistique qui ait quelque valeur, d'autant qu'en général, les capsules ont été associées aux piqûres.

En gros, il semble que leur action soit à peu près analogue, mais moins intense. La sédation fonctionnelle est qua-

si-constante. La baisse tensionnelle vient ensuite, mais nous ne l'avons jamais vue dépasser 4 cm. pour la maxima. Fait curieux, il n'y a pas un parallélisme étroit entre la sensibilité des malades à l'eau octanolée intraveineuse et celle qu'ils ont envers les capsules.

Des malades rebelles aux injections ont été sensibles aux capsules et plus fréquemment le phénomène inverse a été observé.

Cette méthode buccale est encore à la période des essais ; peut-être sera-t-il utile d'augmenter les doses. Il est probable qu'elle ne sera jamais qu'un adjuvant de la cure intraveineuse. On peut entrevoir un traitement d'attaque par les piqûres et un traitement d'entretien par les capsules prolongeant et renforçant les résultats obtenus précédemment.

En somme, on voit que la thérapeutique tensio-négative de l'hypertension, doublement indiquée au point de vue physiologique par l'élévation de la T. S. du sang et par les effets généraux des drogues tensio-négatives, rendue facilement applicable à l'homme par l'emploi de l'alcool octylique très actif et non toxique lorsqu'il est pur, justifie en clinique les espoirs que faisaient concevoir les résultats expérimentaux.

*
**

Nous donnons ci-après le tableau de 198 des malades traités avec la T. A., les doses, la mention des incidents (sous la rubrique intolérance : légère, moyenne et forte correspondant aux trois degrés décrits plus hauts) et l'effet sur les signes fonctionnels qui étaient presque toujours intenses puisqu'ils avaient poussé les malades à consulter. Lorsqu'ils n'existaient pas, le fait a été noté ; certaines observations ne sont pas portées sur ce tableau : telles sont nos deux intolérances fortes parce que nous avons interrompu le traitement par prudence.

Dans la statistique, nous avons laissé de côté 7 cas insuffisamment traités ou suivis trop peu de temps.

Les échecs sont en tête et les succès viennent après.

Tableau des hypertendus traités par l'eau octanolée

T. A. AVANT	DOSÉS INJECTÉES	T. A. APRÈS	SIGNES FONCTIONNELS
24 -11	11 injections de 5 cc. légère intolérance	22 -11	améliorés
25 -14	12 —	24 -13	disparus
24 -13	12 —	23 -13	disparus
25,5-14	12 —	24 -14	disparus
24 -12	11 —	23 -12	peu modifiés
27 -16,5	12 —	23 -14	disparus
24 -12	10 —	21 -12	disparus
24 -14	12 —	20 -13	disparus
24 -12	5 —	22 -11	améliorés
	traitement insuffis.		
23 -13	12 —	22 -10	disparus
24 -11	12 —	20 -11	n'ont jamais existé
23 -12	12 injections de 10 cc. légère intolérance	19 -11	disparus
23,5-10,5	11 —	18,5-10	disparus
26 -14	10 —	23 -12	disparus
	intolérance moy.		
26 -16	8 —	24 -11	très améliorés
24 -12	10 —	20 -11	disparus
24 -13	11 —	20 -12	presque disparus
25 -15	12 —	19 -14	disparus
23 -12	6 —	14,5-10	améliorés
	traitement insuf. légère intolérance		
24 -12	12 —	18,5-11	disparus
23,5- 9	12 —	20 - 9	disparus
23 -12	12 injections de 10 cc. légère intolérance	19 -10,5	disparus
26 -14	11 —	19 -11	disparus
23 -12	14 —	19 - 9	disparus
24 -14,5	12 —	18 -10	très améliorés
25 -13	7 —	13,5- 9	disparus
24 -11	12 —	16 - 9	disparus
24 -13	7 —	17 -10	disparus

T. A. AVANT	DOSES INJECTÉES		T. A. APRÈS	SIGNES FONCTIONNELS
24 -14	12	—	18 -10	très améliorés
25 -15	12	—	19 -11	disparus
23 -12	12	—	19 -10	disparus
23 -13	7	—	17 -10	améliorés
23 -13	10 injections de 5 cc.		17,5-10	disparus
23 -12	10	—	14,5- 8	disparus
23 -13	5	—	17 -11	disparus
	insuffisant, intolérance moyenne			
24 -12	7	—	18 -10	disparus
24 -12	7	—	16 -10	disparus
25 -14	13 injections de 10 cc.		17 - 9	disparus
	légère intolérance			
24 -14	12	—	16 -11	disparus
25 -12	12	—	19 -10	disparus
26 -16	12	—	19 -11	disparus
26,5-10	6	—	18,5- 9	disparus
	insuffisant			
24 -15	10	—	18 -11,5	disparus
24 -11	11	—	15 - 9	disparus
24 -12	12	—	18 -11	disparus
24 -12	10	—	17 -11	disparus
24 -15	10	—	16 -11	presque disparus
24 -14	10	—	14,5- 9	disparus
24 -14	12	—	20 -11	améliorés
27 -16	10 injections de 10 cc.		22 -12,5	disparus
29 -14	12	—	22 -13	améliorés
26 -13	8	—	17 - 9	disparus
24 -11	10	—	22 -13	non modifiés
25 -15	12	—	22 -14	disparus
28 -14	12	—	25 -14	non modifiés
28 -16	10	—	21 -14	améliorés
24 -15	10	—	19 -12	un peu améliorés
24 -14	10	—	21 -12	améliorés
24 -14	12	—	20 -14	améliorés
25,5-15	12	—	21 -12,5	disparus
25 -13	10	—	21 -12,5	disparus
25,5-15,5	12	—	21 -11,5	disparus
22 -12	10	—	22 -13	non modifiés
31 -16,5	15	—	25 -13	améliorés
28 -18	9	—	27 -16	améliorés

T. A. AVANT	DOSES INJECTÉES		T. A. APRÈS	SIGNES FONCTIONNELS
26 -14	6 injections de 10 cc. insuffisant		26 -15	très améliorés
23 -13	11	—	18 -11	disparus
23 -11	8	—	17 -10	disparus
23 -14	12	—	18 -11	améliorés
24 -12	9	—	17 -10	disparus
24 -11	9	—	16 - 8	disparus
24 -12,5	11	—	18 -11	améliorés
23 -11	7	—	15 -10	améliorés
24 -13	11	—	20 -10	améliorés
24 -14	12	—	19 -12	disparus
23 -12	12	—	19 -11	disparus
23 -14	12	—	19,5-11	disparus
23 -13	12 injections de 10 cc.		19 -13	améliorés
27 -16	6 injections de 20 cc. insuffisant		24 -16	améliorés
24 -13	10	—	18 -12	très améliorés
22 -15	19	—	21 -11	non modifiés
27,5-17	6	—	25 -14	n'ont jamais existé
	insuffisant			
26 -14	8	—	18 -11	un peu améliorés
23 -15	18	—	22 -13	disparus
27 -14	30	—	23 -17	très améliorés
27 -17	8	—	24 -16	non modifiés
28 -15	17	—	24 -15	très améliorés
27 -13,5	24	—	20 -13	améliorés
29 -14	11	—	23 -11	très améliorés
21 -10	14	—	20 -10	n'ont jamais existé
26 -15	10	—	26 -15	disparus
25 -14	19 injections de 15 cc.		23 -11	presque disparus
27 -12	6 injections de 20 cc.		26 -13	peu modifiés
26 -13	2 pilules par jour		21 -10	améliorés
24 -13	20 injections de 20 cc.		21 -11	n'ont jamais existé
26,5-13	13	—	20 -10	améliorés
25 -13	10	—	24 -12	améliorés
26 -11	15 injections de 5 cc.		20 -10,5	améliorés
25 -13	12 injections de 15 cc.		22 -11,5	améliorés
23 -12	16	—	23 -12	améliorés
24 -13	12 injections de 20 cc.		22 -14	améliorés
25 -14	12	—	24 -13	améliorés
28 -14	15	—	24 -12	améliorés

	T. A. AVANT	DOSÉS INJECTÉES	T. A. APRÈS	SIGNES FONCTIONNELS
	26 -14	12 —	25 -13	améliorés
	26 -18	11 —	22 -13	disparus
	27 -15	12 injections de 20 cc.	26 -16	non modifiés
	23 -13,5	15 —	18,5-11	presque disparus
Le même	21 -14	14 injections de 5 cc.	19 -11	disparus
	23 -13	14 injections de 20 cc.	21 -12	disparus
	23 -15	14 —	23 -15	non modifiés
La même	23 -15	7 —	25 -19	non modifiés
	23 -12	10 —	17 - 8	disparus
	25 -15	15 injections de 3 cc.	22 -12	améliorés
	25 -12	15 injections de 15 cc.	23 -10	disparus
	27,5-11,5	6 —	25 -12	améliorés
La même	29 -13	10 injections de 20 cc.	25 -10	très améliorés
La même	25 -10	12 —	21,5-11	améliorés
	25 -16	12 injections de 5 cc.	16 - 9	disparus
	24 -12	10 —	15 - 8	disparus
	27,5-15,5	12 —	19 -13	disparus
	24 -13,5	9 injections de 20 cc.	24 -13	améliorés
La même	27 -12	4 capsules par jour 15 jours	26 -12	améliorés
La même	25,5-14	8 injections après belladone	23 -14	améliorés
La même	23 -14	3 capsules pendant 15 jours	23 -13	disparus
	20 -12	9 injections de 10 cc.	19 -11	améliorés
	20 -10	12 —	18 - 9,5	disparus
	20 -11	11 —	17 -10	disparus
	20 -10	11 —	17 - 9,5	disparus
	20 -10	11 injections de 5 cc.	17 -10	améliorés
	22 -12	12 —	21 -12	disparus
	21 -13	12 injections de 10 cc.	22 -11	disparus
	21 -12	9 —	22 -11	n'ont jamais existé
	20 -12	12 —	17 -10	améliorés
	20 -14	8 —	18 -12	améliorés
	22 -12	7 injections de 10 cc. légère intolérance	17,5-10	disparus
	21,5-11	12 —	18 - 9	disparus
	20 -12	12 — légère intolérance	17 -11	disparus
	21 -12	12 —	17 - 9,5	améliorés
	20 -10	11 —	17,5- 9	disparus

T. A. AVANT	DOSES INJECTÉES		T. A. APRÈS	SIGNES FONCTIONNELS
22 -12	12	—	18 -10	améliorés
22 -12	8	—	15,5-11	disparus
22 -14	12	—	18 -10	améliorés
22 -11	12	—	18 -10	disparus
22 -13	12	—	18 -11	améliorés
	légère intolérance			
22 -13	4 injections de 10 cc. insuffisant		16 -11	améliorés
21 -11	11	—	17,5-10	disparus
22 -13	12	—	19 -10,5	disparus
22 -14	12	—	19 -10	disparus
20 -13	12	—	16 -11	disparus
21 -12	10	—	17,5-10	disparus
20 -12	6	—	16,5-10	disparus
	intolérance moy.			
21 -12	5	—	16 - 9	disparus
22 -12	12	—	18 - 9	disparus
20 -12	11	—	15 -10	disparus
21 - 9	12	—	17,5- 8	disparus
21 -12	7	—	16,5- 9	disparus
22,5-12	12	—	17 -11	disparus
22 -12	12	—	18 - 9	disparus
22 -14	6	—	17 -10	disparus
20 -12	4	—	15 - 9	améliorés
	insuffisant			
21 -11	5	—	14 - 8	améliorés
21 -13	11 injections de 10 cc.		18 -10	disparus
22 -11	9	—	16 - 9	améliorés
20 -14	12	—	17 - 9	améliorés
22 -12	11	—	16 -10	améliorés
22 -10	12	—	16 - 8	disparus
19 -11	12	—	16 - 8	disparus
20 -11	10	—	15,5- 9	disparus
17 -10	7	—	12 - 7	disparus
22 -14	7	—	15 - 7	disparus
22 -13	6	—	13 - 8	améliorés
22 -12	9	—	14,5- 7,5	disparus
22 -10	10	—	17 - 9	disparus
22 -11	10	—	15 - 9	disparus
22 -12	11	—	16,5-10,5	disparus
21 -12	7	—	16 - 8	légèrement améliorés

	T. A. AVANT	DOSES INJECTÉES		T. A. APRÈS	SIGNES FONCTIONNELS
Le même	22 -12	10	—	19 -10	disparus
	22 -12	5	—	16,5-11	disparus
	21 -12,5	12	—	18 -11	améliorés
	21 -12	11	—	17 -11	disparus
	21 -12	8	—	16 -10	améliorés
	21 -12	7	—	21 -11	améliorés
	20 -10	12	—	18 - 9	disparus
	22 -10	8	—	17,5- 9	disparus
	21 -12	12	—	18 -10	améliorés
	intolérance moy.				
La même	21 -11	10	—	18 - 9	disparus
	22 -12	12	—	20 -11	améliorés
	20 -10	7	—	17 -10	améliorés
	22 -10	10	—	20 -10	presque disparus
	21 -10	12 injections de 20 cc.		17,5- 9	améliorés
	22 - 9	9	—	15 - 7,5	disparus
	20,5-12,5	5 injections de 10 cc. insuffisant		19 -11	disparus
	21 -10	6	—	18 -10	très améliorés
	19 - 9	6	—	15,5- 9	disparus
	19 - 9,5	6 injections de 20 cc.		16 - 9	disparus
La même	20 -10	6	—	16 - 9	disparus
La même	20 -13	11	—	15 - 9	disparus
Le même	21 -12	18	—	19 -10	disparus
	20 -13	9	—	17,5-12	disparus
Le même	20 -13	11	—	19 -12	disparus
La même	19,5-10,5	6	—	18 -11	n'ont jamais existé
	21 -13	18	—	21 -13	disparus
	21 -10	14	—	20 -10	n'ont jamais existé
	21,5-12	11	—	19 -12	améliorés
	21 -14	5	—	20 -13	améliorés
	21 -12	9 à 10 cc., 4 pilules (pendant 8 jours)		19 -11	disparus
	16 - 9,5	7 injections de 20 cc.		12 - 8	disparus
	21 -12	15	—	22 -11	améliorés
	22,5-13	15	—	18 -10,5	améliorés
	19,5-12	5 injections de 10 cc.		15 - 8	disparus
Le même	18,5-12	5	—	15 -10	disparus
	19 -11	6	—	15 - 8,5	disparus
	19,5-11	12	—	18 -10	améliorés

T. A. AVANT	DOSES INJECTÉES		T. A. APRÈS	SIGNES FONCTIONNELS
19 -11	10	—	21 -13	améliorés
17 -10	5	—	15 - 8	disparus
18 - 9	4	—	16 - 9	disparus
17,5-10	7	—	16 -10	non influencés
19 -10	8	—	18 -10	améliorés

UTILISATION DE L'EFFET COAGULANT DES SUBSTANCES
TENSIO-NÉGATIVES

Expérimentalement, nous rappellerons que l'action de toutes les substances qui dépriment (voir deuxième partie, chapitre II), la T. S. du sang sur le temps de coagulation est remarquablement constante, intense, prolongée et se produit pour des doses infinitésimales des divers produits.

Cliniquement on observe des résultats tout à fait analogues.

La solution *aqueuse* d'octanol exerce sur le temps de coagulation une influence manifeste.

Chez les hypertendus, nous avons vu qu'elle le raccourcit de moitié.

Chez les sujets normaux, nous nous sommes assuré qu'il en était de même.

Mais c'est surtout la *solution alcoolique* qui présente de l'intérêt. Nous avons utilisé la solution saturée d'octanol dans l'alcool éthylique à 10 %, dont le titre est à peu près de 1/1.000.

L'injection intraveineuse de 5, 10, 15 cc. de cette préparation est parfaitement supportée et ne donne jamais lieu à aucun incident (moins même qu'avec la solution aqueuse).

L'effet sur le temps de coagulation est immédiat : 5 minutes après l'injection de 15 cc. on observe une réduction des $\frac{2}{3}$ en moyenne.

Exemples : 12 minutes à 4 minutes,
13 minutes à 5 minutes,
15 minutes à 6 minutes,
10 minutes à 4 minutes,
12 minutes à 3 minutes,
14 minutes à 5 minutes, etc...

Ce résultat se maintient en général pendant plusieurs

jours, mais il faut connaître l'existence de cas aberrants qui reviennent au chiffre antérieur après quelques heures. D'où l'utilité en thérapeutique d'une deuxième injection de consolidation, une demi-journée après la première.

On peut ensuite continuer quotidiennement pendant quelque temps à la dose de 15 cc. de solution éthylique à 10 % intraveineuse sans aucune espèce d'inconvénient.

Nous avons essayé d'utiliser ces propriétés dans un certain nombre de cas d'hémorragies :

12 épistaxis ont été traitées par l'injection intraveineuse de 15 cc. de solution éthylique à 10 % d'octanol;

3 autres ont reçu localement un tamponnement imprégné de la même solution.

Toutes se sont arrêtées immédiatement.

De ces épistaxis, 10 avaient une origine hépatique (éthylisme ou cirrhose) ; les autres n'avaient pas de cause bien déterminée (nous éliminons les épistaxis des hypertendus).

Malgré tout, ce résultat n'est pas absolument démonstratif :

— il est bien rare qu'un saignement de nez ne s'arrête pas spontanément;

— dans les cas traités par des piqûres presque toujours un tamponnement avait été fait avant l'arrivée du malade dans le service, si bien qu'on ne peut dire avec certitude ce qui a agi;

— dans les cas traités par tamponnement d'octanol local, il est bien délicat de savoir si l'on n'a pas affaire à une action mécanique de compression plutôt qu'à l'influence de la drogue qui imbibait les tampons.

Des expériences plus nombreuses et plus rigoureuses sont nécessaires pour trancher définitivement la question. Les modifications du temps de coagulation et les hémostasies obtenues dans d'autres hémorragies rendent néanmoins très probable une action de l'octanol.

Voici résumée une observation plus démonstrative :

M. M..., 52 ans, liftier, vient consulter pour un syndrome spléno-ascitique avec hémorragies.

Il y a 25 ans déjà, un examen fortuit à l'occasion d'une indigestion permit de découvrir chez ce malade une rate augmentée de volume, mais il n'avait éprouvé aucun trouble à ce moment. Il n'y a en particulier aucun symptôme d'éthylisme. Dans les antécédents à signaler seulement un ictère d'allure catarrhale ayant duré un mois, il y a 20 ans, et une syphilis contractée il y a 30 ans mais qui n'a donné aucun accident et dont on ne retrouve pas de symptômes. Le B.-W. est négatif.

Cet homme a commencé à ressentir il y a trois ans de vagues troubles digestifs : pesanteurs après les repas, ballonnement abdominal post-prandial, état nauséux, diarrhées subites, sans douleurs vraies et sans vomissements.

Un matin sans aucun autre prodrome est apparue une hématurie extrêmement abondante accompagnée de méléna dans les heures suivantes et de signes d'anémie (lipothymies, soif, vertiges, pâleur).

Le lendemain le malade se rend quand même à son travail, mais il est pris d'une nouvelle hématurie et rejette encore 1/2 cuvette de sang. Il se décide alors seulement à consulter.

Ce n'est que tout récemment, après la grande hémorragie, que s'est formé un épanchement péritonéal.

L'examen montre un sujet amaigri au facies un peu pâle. L'abdomen est ballonné et météorisé. La palpation et la percussion mettent aisément en évidence une ascite peu abondante, libre et mobile avec les changements de position.

La rate est très grosse, elle donne le glaçon dans l'ascite et se délimite très bien dans le décubitus latéral droit. Elle descend jusqu'à la hauteur de la crête iliaque et atteint à droite la ligne médiane. On sent les incisures du bord antérieur.

Le foie n'est pas palpable et semble petit à la percussion. Il existe un peu de circulation collatérale abdominale inférieure.

Le reste de l'examen est négatif, cœur, poumons, bouche, réflexes tendineux et oculaires sont normaux. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires. L'examen radiologique de l'estomac et du duodénum est négatif. Le Wassermann également.

Examen du sang : hématies, 3 millions; leucocytes, 4.400; polymorphes, 88; poly éosinophiles, 2; moyens mono et lymphocytes, 7; transition, 3. Temps de saignement, 5 minutes; temps de coagulation, 10 minutes. Signe du lacet négatif.

Le malade est mis au foie de veau cru et sous l'influence de cette thérapeutique paraît s'améliorer; l'ascite se résorbe presque entièrement. Le poids augmente, l'état général est meilleur. Mais brusquement un matin apparaît une hématurie d'un 1/2 litre environ

sans douleur, sans effort, sans recrudescence des troubles digestifs. Après un arrêt de deux heures, et malgré un traitement varié, morphine, chlorure de calcium, arrhémapectine, glace à sucer, hypophyse sous-cutanée, le malade rejette à nouveau un verre de sang et l'hémorragie continue ensuite, une quantité assez importante de sang étant vomie tous les 1/4 d'heures.

A ce moment, nous pratiquons un temps de coagulation qui est à 13 minutes dans deux tubes. Le malade est pâle et froid, le pouls est à 130, la T. A. à 9-7.

On fait une injection intraveineuse de 15 cc. de solution éthylique à 10 % d'octanol. Tout de suite après, le temps de coagulation est (dans deux tubes) à 5 minutes.

L'hématémèse qui durait encore pendant l'injection, s'arrête immédiatement et ne se reproduit plus.

Le soir par précaution et malgré l'absence de nouvelle hémorragie on refait la même dose et le lendemain matin 10 cc. de la drogue.

Il n'y a plus aucun saignement et, le foie de veau aidant, le malade reprend peu à peu un état général meilleur. Le temps de coagulation se maintient entre 5 et 6 minutes pendant 8 jours.

Le malade est alors passé en chirurgie où on lui enlève une rate de 800 grammes. Les suites opératoires sont d'abord bonnes malgré une intervention rendue très difficile par une périsplénite intense. Il n'y a aucune hémorragie, mais 10 jours plus tard cet homme meurt subitement sans avoir rejeté de sang. L'autopsie n'a pu être faite.

Dans cette observation, l'action absolument immédiate de l'octanol sur une hémorragie très grave, après l'échec des autres thérapeutiques et avec une réduction instantanée du temps de coagulation, nous paraît tout à fait convaincante.

Dans un cas de métrorragies d'étiologie indéterminée sans cause locale ni générale décelable, l'écoulement sanguin a été arrêté par deux injections de 15 cc. de solution éthylique à 10 % d'octanol, tandis que le temps de coagulation passait de 12 à 4 minutes.

Dans un autre cas de métrorragies *post partum* qu'on ne pensait pas relever d'une cause locale (curettages négatifs), trois injections de la même dose n'ont donné aucun résultat. Il a fallu se résoudre à une hystérectomie qui a

montré la présence dans une corne utérine d'un fragment placentaire expliquant la persistance du saignement.

Des observations plus nombreuses sont évidemment nécessaires, mais la concordance des faits cliniques et des faits expérimentaux, le parallélisme des effets sur l'hémorragie et de ceux sur le temps de coagulation montrent tout l'intérêt d'une thérapeutique complètement inoffensive même chez des sujets très choqués.

Jamais chez ces malades à T. A. déjà très basse à cause de la perte de sang, nous n'avons observé de chute de T. A. après l'administration d'octanol. Rappelons qu'il en est de même aux doses employées en cliniques chez les gens normaux et chez les hypertendus lorsqu'ils sont ramenés à la normale.

Outre les applications dans tous les états hémorragiques, il est logique de souhaiter l'essai de cette thérapeutique en chirurgie.

L'injection préventive de solution alcoolique d'octanol avant une intervention qui s'annonce comme devant être sanglante (opération sur les os, les viscères, chez les hépatiques, etc...) permettrait peut-être d'éviter des ennuis post-opératoires. Elle ne dispenserait évidemment pas d'une hémostase correcte, et la méthode est sûrement incapable d'empêcher une artère de saigner, mais on peut espérer qu'elle agirait sur le suintement sanguin qui est susceptible de se produire au niveau de certains tissus.

La simplicité et l'innocuité absolue du procédé en justifient en tout cas l'essai plus étendu.

UTILISATION DE L'EFFET DIURÉTIQUE DES SUBSTANCES TENSIO-NÉGATIVES

La propriété de stimuler la diurèse est extrêmement sensible et intense au point de vue expérimental. Elle se retrouve aussi très nettement en clinique au cours du traitement de l'hypertension par la solution aqueuse d'alcool

octylique. Il était logique d'essayer de l'utiliser dans d'autres affections.

Nos tentatives n'ont porté que sur des cas peu nombreux et nous ne les mentionnerons que pour être complet et à titre d'indication.

Nous avons cherché à obtenir une augmentation des urines chez les cardiaques, les cirrhotiques, les néphritiques.

Diurèse dans les cardiopathies.

L'alcool octylique ne saurait prétendre supplanter ou égaler les tonicardiaques dans ce cas.

On peut l'associer à la digitaline ou à l'ouabaïne, et nous avons déjà dit que les résultats de ces drogues nous paraissaient renforcés, mais cette double thérapeutique ne permet pas de dire avec certitude ce qui a agi.

Nous avons eu deux améliorations dans deux cas d'insuffisance ventriculaire droite chez des scléreux pulmonaires avec des œdèmes importants, un gros foie douloureux, de la cyanose et une tachycardie régulière. Ces sujets étaient rebelles à la digitaline, à l'ouabaïne, à la convallatoxine, à la digitalis lanata. Seule la saignée améliorait un peu leur dyspnée.

Les injections intraveineuses quotidiennes de 20 cc. de solution aqueuse d'octanol ont amené l'élévation de la diurèse de 500 à 1.500 cc. environ. En même temps, les œdèmes diminuaient, le poids s'abaissait de plusieurs kilogs et les malades se sentaient soulagés.

Mais cet effet a été très temporaire, au bout de 10 jours il était épuisé et nos deux cardiaques sont morts peu de temps après, plus œdémateux et plus cyanosés que jamais.

Dans plusieurs cas analogues, par contre, nous n'avons observé aucune modification de la quantité des urines.

L'amélioration est donc faible et inconstante et c'est plutôt du côté d'un renforcement de l'action des tonicardiaques qu'il nous paraît intéressant de s'orienter.

Diurèse dans les cirrhoses.

Tous les cas que nous avons traités se sont montrés en-

tièrement rebelles à l'octanol. Les injections de solution aqueuse dans 10 cas n'ont donné aucun résultat.

La solution alcoolique à 10 % a été tout aussi inefficace.

Nous avons même essayé 2 fois d'introduire de l'octanol pur (1/2 cc.) au sein du liquide d'ascite dans le péritoine. Nous espérons ainsi, en diminuant sa T. S., faciliter sa résorption.

Les faits n'ont pas confirmé notre hypothèse. Il n'y a eu aucun changement appréciable.

La cure octylique paraît donc sans intérêt au cours des cirrhoses.

Diurèse dans les néphrites :

Les cas trop peu nombreux que nous avons observés nous donnent l'impression qu'il y a peut-être là une application intéressante de la thérapeutique tensio-négative.

a) Dans les *néphrites chroniques*, avec azotémie de longue date, il existe généralement déjà de la polyurie. Dans cinq observations, nous avons obtenu une baisse modérée de l'urée sanguine avec la solution aqueuse à la dose de 10 cc. intraveineux. Il s'agissait d'ailleurs de néphrites avec hypertension. Voici les chiffres :

1 gr. à 0 gr. 50 ;

0 gr. 90 à 0 gr. 40 ;

1 gr. 40 à 0 gr. 80 ;

1 gr. à 0 gr. 85 ;

0 gr. 95 à 0 gr. 80.

Dans d'autres cas très avancés (azotémie au-dessus de 3 gr., état semi-comateux), le même traitement n'a pas empêché l'issue fatale.

Enfin chez trois autres sujets moins gravement atteints (azotémie autour de 1 gramme), il n'y a eu aucun résultat.

b) Les *néphrites subaiguës* sont plus nettement influencées, surtout lorsqu'elles s'accompagnent d'*œdèmes*.

Nous avons eu l'occasion de traiter une douzaine de malades atteints de néphrites succédant à une angine ou dépourvues d'étiologie nette.

Chez tous, le tableau était analogue :

— albuminurie d'abondance variable suivant les jours ;
— œdèmes blancs des paupières et des membres inférieurs ;

— par moments, poussées avec augmentation de l'albuminurie, hématurie microscopique ou macroscopique, douleurs lombaires, état subfébrile autour de 38° ;

— l'urée sanguine était un peu élevée dans 6 cas (0 gr. 60 à 0 gr. 90), normale dans les autres.

Dans 8 cas, la déchloration avait amené une fonte des œdèmes mais sans supprimer les poussées et sans arrêter l'évolution de la néphrite.

Ces malades ont été traités par la solution aqueuse d'octanol à la dose de 5 ou 10 cc. intraveineux.

Chez 6 d'entre eux, aucun résultat appréciable n'a été obtenu.

Chez les 6 autres, une augmentation de la diurèse et une diminution des œdèmes a été observée. Un des patients a guéri en 6 jours sans séquelle appréciable (pas d'albuminurie, pas de cylindres, pas d'hématies, urée 0,30, phénol-sulfonephthaléine 70 %). Un autre a vu en une semaine disparaître tous ses troubles sauf une albuminurie fixe de 0 gr. 50 qu'il a conservée définitivement.

Les 4 autres ont été améliorés, mais ont refait une poussée ultérieure qui a nécessité un nouveau traitement octanolique après lequel ils ont guéri, 3 sans séquelles, 1 en conservant une albuminurie orthostatique.

Un plus grand nombre d'observations est nécessaire avant de conclure. La néphrite subaiguë est susceptible fréquemment de guérison spontanée. Toutefois, la coïncidence des injections d'octanol avec la crise urinaire a été nette et nous avons l'impression d'avoir au moins considérablement abrégé la durée de la maladie.

c) *Néphrites aiguës :*

Mentionnons pour mémoire une anurie mercurielle traitée par l'alcool octylique chez qui la diurèse est passée

après 4 jours de 0 à 500 cc., mais qui a tout de même succombé avec 5 gr. 60 d'urée sanguine.

En somme, il semble que les cas les plus prometteurs soient les néphrites subaiguës œdémateuses, mais des recherches ultérieures sont nécessaires.

AUTRES UTILISATIONS DE L'ABAISSEMENT DE T. S.

Elles sont encore du domaine de la théorie. Etant donné l'action inhibitrice sur la sédimentation globulaire, nous nous proposons à tout hasard d'essayer l'octanol dans les rhumatismes.

Les effets hypnotiques, sédatifs, sympathicomimétiques, etc..., pourraient être aussi l'objet de tentatives d'utilisation (dépression mélancolique).

Le myxœdème devrait également bénéficier de la cure tensio-négative.

En résumé, la grande indication de la thérapeutique octylique, la seule où elle fait sa preuve après une expérimentation suffisamment étendue et prolongée, c'est l'hypertension artérielle où l'octanol se montre un agent d'efficacité très douce, très durable, presque constante sur les troubles fonctionnels, inconstante mais souvent considérable sur les chiffres sphymomanométriques.

Les autres applications n'ont pas dépassé la phase des essais et il faut en retenir surtout l'action coagulante et peut-être l'effet au cours des néphrites œdémateuses.

CONCLUSIONS

L'étude de la tension superficielle peut fournir des déductions physiologiques et thérapeutiques intéressantes.

1° Moyens d'exploration

Pour sa mesure, il est nécessaire d'employer plusieurs méthodes en les contrôlant l'une par l'autre.

Lorsqu'on utilise la stalagmométrie, il faut assurer une vitesse de chute des gouttes toujours la même; quand on choisit la technique de l'arrachement, il faut préciser au bout de combien de temps de repos du liquide étudié la lecture est faite.

La T. S. du sang est plus basse par la méthode de l'arrachement que par celle des gouttes. Néanmoins, il existe des valeurs normales, fixes dans des conditions données. Le plasma reflète mieux la T. S. du sang circulant que le sérum.

2° Etude biologique

Toutes les substances qui abaissent la T. S. ont un ensemble d'effets physiologiques analogues.

Le type de cette famille physico-pharmacologique est l'alcool octylique primaire ou octanol ($C^8H^{17}OH$).

Ce corps, qui doit être employé parfaitement pur, est à peine soluble dans l'eau (1/100.000 environ à 15°), ce qui n'empêche pas la solution aqueuse d'être active et utilisable en thérapeutique.

L'expérimentation se fait surtout avec la solution saturée dans l'alcool éthylique à 33 %, accessoirement les solutions huileuse, acétonique et le corps pur. La toxicité n'apparaît que pour des doses des milliers de fois plus élevées que celles prescrites chez l'homme.

In vitro, comme *in vivo*, l'octanol abaisse la T. S. du sang d'une façon transitoire d'abord, puis pour les fortes doses durable.

Il raccourcit remarquablement le temps de coagulation, là encore *in vitro* mais surtout *in vivo*. Cette action apparaît même pour des sangs pathologiques et ne s'accompagne d'aucune hémolyse.

L'octanol détermine une hypotension progressive, prolongée, parallèle à l'effet sur la T. S., cumulative, ne s'accompagnant jamais d'hypertension compensatrice ou de symptômes de souffrance du cœur.

Il ralentit considérablement la vitesse de sédimentation globulaire.

Il augmente dans de fortes proportions la diurèse, même à très faibles doses et sans qu'on puisse invoquer un mécanisme vaso-moteur.

Il semble avoir une action sympathicomimétique accessoire, qui n'explique nullement les effets physiologiques et certaines de ses propriétés peuvent être modifiées par divers agents médicamenteux.

Une trentaine de corps absolument dissemblables chimiquement, mais tous tensio-négatifs, ont provoqué en injection des phénomènes analogues à ceux déterminés par l'octanol.

Les plus intéressants de ces composés sont l'essence de géranium, l'essence de lavande, le linalol, le géraniol, le citronellol et le terpinéol. La présence de 8 atomes de carbone semble favoriser l'efficacité pharmacodynamique.

Ces propriétés tensio-négative, coagulante, inhibitrice de la sédimentation globulaire, hypotensive et diurétique,

communes à des agents très différents, semblent bien être sous la dépendance d'une modification physique, l'abaissement de tension superficielle du sang, bien que le parallélisme ne soit pas rigoureux entre les deux ordres de phénomènes.

Il existe dans l'organisme un mécanisme régulateur de la T. S. du sang, constitué peut-être par des substances protectrices qui formeraient une sorte de réserve tensio-active et ne paraissent pas être les protéines sanguines.

3° Etude clinique et thérapeutique

La T. S. des sangs pathologiques doit être étudiée sur le plasma ou le sang total plutôt que sur le sérum.

Elle est anormalement haute dans l'hypertension artérielle, souvent abaissée dans l'ictère.

Son état est peu exploré et encore très discuté dans diverses autres maladies.

On peut utiliser en thérapeutique de diverses façons l'abaissement de la T. S.

L'agent tensio-négatif le plus efficace et le moins toxique est l'alcool octylique.

On peut s'en servir pour renforcer l'action d'autres médicaments.

Sa grande indication est l'*hypertension artérielle*, où sans danger aucun, la solution aqueuse d'octanol calme les troubles fonctionnels dans presque tous les cas, stimule la diurèse, renforce le cœur, et abaisse fréquemment de façon notable les chiffres sphymomanométriques.

Ces effets relativement lents à se produire sont durables et se prolongent souvent pendant des mois.

La solution saturée d'octanol dans l'alcool éthylique à 10 % se montre un puissant coagulant susceptible d'influencer favorablement les états hémorragiques.

La solution aqueuse, par ses propriétés diurétiques, sem-

ble pouvoir agir parfois sur certaines variétés de **néphrites** et chez les cardiaques décompensés. Par contre, elle ne provoque aucune augmentation de la quantité des urines chez les cirrhotiques.

D'autres applications de la thérapeutique tensio-négative pourront être tentées ultérieurement.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
CLERC.

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

On a tant écrit sur la tension superficielle qu'une bibliographie complète sur ce sujet occuperait à elle seule un volume. Elle n'aurait en outre qu'un intérêt surtout physique et s'éloignerait du point que nous avons voulu traiter.

Aussi nous bornerons-nous ici à énumérer la liste des ouvrages qui sont cités dans le texte de ce travail (le contenu de ces articles est indiqué dans les différents chapitres avec renvoi à la bibliographie).

- 1) ADLERSBERG et SINGER. — *Zeitschr. f. d. Ges. exp. med.*, 1925, t. 46, p. 500.
- 2) ALBUS et HOLM. — *Journ. Bact.*, 12, 13, 1926.
- 3) ALBUS et HOLM. — *Journ. Bact.*, 16, 197, 1928.
- 4) ALBUS et HOLM. — *Journ. Infect. Dis.*, 41, 211, 1927.
- 5) ASHER et SCHEINFINKEL. — *Biochem. Zeitschr.*, t. 186, p. 87-94, 1927.
- 6) AYERS, RUPP et JOHNSON. — *Journ. Infect. Dis.*, 33, 202, 1923.
- 7) BARDIER et CLUZET. — *C. R. Soc. Biol.*, 54, 119, 1902.
- 8) BARIÉTY. — *Thèse*, Paris, 1927.
- 9) BAUER. — *Ztschr. Krebsforsch.*, 20, 358, 1923.
- 10) BAUER. — *Arch. mikr. anat. u. Entwicklungsmech.*, 101, 541, 1924.
- 11) BECHHOLD et REINER. — *Biochem. Journ.*, 108, 98, 1920.
- 12) BECKMANN. — *Klin. Wochensch.*, t. 5, n° 6, p. 215, 1926.
- 13) BENHAMOU et BÉGUET. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 107, n° 26, p. 1542, 1931.
- 14) BENHAMOU et BÉGUET. — *C. R. Soc. Biol.*, 110, 56, 1932.
- 15) BERCEZELLER. — *Biochem. Ztschr.*, 84, 75, 1917.
- 16) BOUCKAERT et CZARNECKI. — *Journ. physiol. et path. gén.*, 27, 55, 1929.

- 17) BLUMENTHAL et MEYER. — *Ztschr. Krebsforsch.*, 21, 250, 1924.
- 18) BRINKMANN et SZENT GYÖRGI. — *Biochem. Ztschr.*, 139, 270, 1923.
- 19) BRINKMANN et SZENT GYÖRGI. — *Proc. verbaal d. Könink. Akad. van Wetenschappen*, Amsterdam, 26, 170, 1923.
- 20) BROCCQ-ROUSSEU et ROUSSEL. — *Le Sérum normal*. Paris, Masson, 1934.
- 21) BROUN. — *C. R. Soc. Biol.*, 9 mars 1929, p. 703.
- 22) BUFFA. — *Arch. ital. Biol.*, 40, 111, 1903.
- 23) BÜTSCHLI. — *Abh. d. Senckenberg. Naturf. Ges.*, 10, 1876.
- 24) BÜTSCHLI. — *Arch. Entwicklungsmech. der Org.*, 44, 1, 1918.
- 25) CARRIÈRE et GÉRARD. — *Bull. Ac. Méd.*, 22 mars 1932.
- 26) CARRIÈRE et GÉRARD. — *Soc. méd. hôp. Paris*, 10 février 1933.
- 27) CARRIÈRE. — *Soc. therap.*, 10 mai 1933.
- 28) CARVALHO et DOS SANTOS. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 105, n° 35, p. 804, 1930.
- 29) CHAPMAN. — *Intern. Physiol. Chem. Biol.*, 1, 293, 1911.
- 30) CHOCHLOW. — *Ucen. Zap. Saratov. Gosudarstv. Univ.* 6, 335, 1927.
- 31) CHOPRA et CHANDHURI. — *Indian Journ. of Medic. research*, 16, 447, 1928.
- 32) CHOPRA et CHANDHURI. — *Indian Journ. of Medic. research*, 18, 249, 1930.
- 33) A. CLERC, DESCHAMPS, PARIS et STERNE. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 décembre 1932.
- 34) CLERC, PARIS et STERNE. — *C. R. Soc. biol.*, 3 décembre 1932.
- 35) CLERC, DESCHAMPS, PARIS et STERNE. — *C. R. Soc. biol.*, 25 février 1933.
- 36) CLERC, PARIS et STERNE. — *C. R. Soc. biol.*, 20 mai 1933.
- 37) CLERC, STERNE et PARIS. — *Presse Médicale*, 26 novembre 1933, n° 94.
- 38) CLERC, PARIS et STERNE. — *Arch. des Maladies du Cœur*, décembre 1933.
- 39) CLERC, PARIS et STERNE. — *C. R. Soc. biol.*, 16 juin 1934.
- 40) CLERC, STERNE et PARIS. — *C. R. Soc. biol.*, 30 juin 1934.
- 41) KONKLIN. — *Journ. Acad. Philadelphia*, 2, 12, 1902.
- 42) COOPER. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 21, 354, 1930.
- 43) COSMOVICI. — *Thèse doctorat ès-sciences*, Paris, 1915.
- 44) COSMOVICI. — *C. R. Soc. biol.*, 89, 359, 1923.
- 45) COSMOVICI. — *C. R. Soc. biol.*, 111, 129, 1932.
- 46) CZAPEK. — *Über eine Methode für direkten Bestimmung der Oberflächenspannung der Plasmahaut von Pflanzenzellen*. Iéna, 1911.

- 47) DANIEL. — *Giornale di clin. med.*, t. 14, n° 14, 10 octobre 1933.
- 47 bis) DAUTREBANDE. — *Presse médicale*, n° 13, p. 252, 1933.
- 48) DAY et GIBBSON. — *Journ. Infect. Dis.*, 43, 97, 1928.
- 49) DIACONO. — *L'Hémolyse*, Paris, 1934.
- 50) DOGNON. — *Chimie physique*, Paris, 1934.
- 51) EPSTEIN. — *Soc. phys. et hist. nat.*, 37, 74, 1920.
- 52) EUFINGER. — *Monatschr. f. Geburtsch. u. Gynäkol.*, 79, 271, 1928.
- 53) FANO et MAYER. — *Arch. di Fisiol.*, 4, 165, 1907.
- 54) FARMER LOEB. — *Biochem. Ztschr.*, 136, 190, 1923.
- 55) FISCHER. — *J. Exp. Med.*, 36, 535, 1922.
- 56) FREI. — *Transvall Med. Journ.*, août 1908.
- 57) FROBISCHER junior. — *Journ. Infect. Dis.*, 38, 66, 1926.
- 58) GAUTRELET et VECHIU. — *Ann. de physiol.*, 1928.
- 59) GENTILE. — *Ann. di Clin. Méd. e di Méd. Oper.*, 77, 269, 1927.
- 60) GIBBS, BATCHELOR et SICKELS. — *Journ. Bacteriol.*, 11, 393, 1926.
- 61) GOLDWASSER. — *Ztschr. exp. med.*, 67, 763, 1929.
- 62) GRAFE et MAGISTRI. — *Biochem. Ztschr.*, 177, 16, 1926.
- 63) GRAMENITZKI. — *Biochem. Ztschr.*, 52, 143, 1913.
- 64) GRAY. — *Quarterly Journ. microsc. Science*, 66, 235, 1922.
- 65) GROLLMANN. — *Journ. gén. Physiol.*, 9, 813, 1926.
- 66) GUTHMANN et FRÜHAUF. — *Arch. Gynäkologie*, 134, 425, 1928.
- 67) V. HAHN. — *Pflugers Arch.*, 208, 732, 745, 1925.
- 68) V. HAHN. — *Koll. Ztschr.*, 36, 271, 1925.
- 69) V. HAHN. — *Koll. Ztschr.*, 40, 321, 1926.
- 70) V. HAHN. — *Biochem. Ztschr.*, 222, 259, 1930.
- 71) HALPERN. — *C. R. Soc. Biol.*, t. CX, p. 1186, 23 juillet 1932.
- 72) HERCYK. — *Die Oberflächenspannung in der Biologie und Medizin.*, Dresde, 1934.
- 73) HERING. — *Die Karotissinusreflexe auf Herz und Gefäße.* Dresde et Leipzig, 1927.
- 74) HEYMANS. — *C. R. Soc. Biol.*, 100, 765, 1929.
- 75) HEYMANS. — *C. R. Soc. Biol.*, 99, 1239, 1928.
- 76) HEYMANS, BOUCKAERT et RÉGNIERS. — *La région sino-carotidienne et la zone homologue cardio-aortique* (Paris, 1934).
- 77) HOMÈS. — *C. R. Soc. Biol.*, p. 1171, 8 octobre 1927.
- 78) HOMÈS. — *C. R. Soc. Biol.*, p. 1173, 8 octobre 1927.
- 79) HYKES. — *Schriften d. Tierärztlichen Hochschule Brünn*, 1, n° 17, 1922.

- 80) ISCOVESCO. — *C. R. Soc. Biol.*, p. 66, 14 janvier 1911.
- 81) JOANNIDÈS. — *C. R. Soc. Biol.*, 90, 40, 1924.
- 82) KAGAN. — *Ztschr. Krebsforsch.*, 21, 155, 1924.
- 83) KASCHER. — *Disc. inaug.*, Berlin, 1905.
- 84) KATZENSTEIN et KNAKE. — *Ztschr. Krebsforsch.*, 33, 376, 1931.
- 85) KISCH et REMERTZ. — *Intern. Ztsch. physik. Chem. Biol.*, 1, 354, 1914.
- 86) KLEIN. — *Biochem. Ztschr.*, 120, 111, 1921.
- 87) KOLLATH. — *Med. Klin.*, 25, 20, 1928.
- 88) KOPACZEWSKI et MUTTERMILCH. — *C. R. Soc. Biol.*, 77, 715, 1914.
- 89) KOPACZEWSKI. — *Arch. Phys. Biol.*, 15 novembre 1921.
- 90) KOPACZEWSKI. — *Théorie et pratique des colloïdes en médecine*, 1923.
- 91) KOPACZEWSKI. — *C. R. Soc. Biol.*, 102, 749, 1929.
- 92) KOPACZEWSKI. — *Traité de Biocolloïdologie*, t. 1, 1934.
- 93) KOPACZEWSKI. — *C. R. Acad. Méd.*, 19 avril 1934.
- 94) KOPELLOFF et BERGMANN. — *Journal Infect. Dis.*, 40, 656, 1927.
- 95) KRIZENECKY. — *Biol. Listy*, 12, 422, 1926.
- 96) KRIZENECKY et DUBSKA. — *C. R. Soc. Biol.*, 96, 1430, 1927.
- 97) KRIZENECKY et DUBSKA. — *C. R. Soc. Biol.*, 96, 1765, 1927.
- 98) KRUGER. — *Ztsch. Biol.*, 81, 184, 1926.
- 99) KUNOFF. — *Disc. inaug.*, Berlin, 1905.
- 100) LARSON. — *Proc. Soc. Biol. a Med.*, 19, 62, 1921.
- 101) LARSON. — *Proc. Soc. Biol. a Med.*, 20, 229, 1923.
- 102) LARSON. — *Proc. Soc. Biol. a Med.*, 21, 133, 278, 1924.
- 103) LARSON. — *Journ. Infect. Dis.*, 25, 41, 1919.
- 104) LASNITZKI BAUER. — *Klin. Wochenschr.*, 4, 395, 1925.
- 105) LAVROW et MATWEJEW. — *Biochem. Ztschr.*, 217, 454, 1930.
- 106) LECOMTE DU NOUY. — *C. R. Soc. Biol.*, p. 1146, 8 décembre 1923.
- 107) LECOMTE DU NOUY. — *C. R. Soc. Biol.*, p. 1148, 8 décembre 1923.
- 108) LECOMTE DU NOUY. — *C. R. Soc. Biol.*, p. 1097, 13 octobre 1928.
- 109) LECOMTE DU NOUY. — *Equilibres superficiels des solutions colloïdales*, Paris, 1929.
- 110) LEDERER. — *Klin. Wochschr.*, 2, 1472, 1925.
- 111) LEPESCHKIN. — *Biochem. Ztschr.*, 139, 280, 1923.
- 112) LOCH. — *Arch. Entwicklungsmech. der Org.*, 1, 453, 1895.
- 113) LOEPER, MOUGEOT et AUBERTOT. — *Presse méd.*, 42, 851, 26 mai 1934.

- 114) LOUROS et GAESSLER. — *Ztschr. Krebsforsch.*, 28, 191, 1929.
- 115) LUMIÈRE et RÉTIF. — *C. R. Soc. Biol.*, 19 mars 1928.
- 116) LUMIÈRE et RÉTIF. — *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, p. 984.
- 117) LUMIÈRE et Mme GRANGE. — *C. R. Soc. Biol.*, p. 1211, 15 avril 1929.
- 118) MAC CLENDON. — *Arch. Entwicklungsmech. der Org.*, 34, 1912.
- 119) MAC CLENDON. — *Arch. Entwicklungsmech. der Org.*, 37, 1913.
- 120) MADSEN et JORGENSEN. — *Festkrift ved Indvielsen af Statens Serum Institut Copenhagen*, 6, 12, 1902.
- 121) MARSHALL. — *Journ. Infect. dis.*, 35, 526, 1924.
- 122) MERTENS. — *Ztschr. Krebsforsch.*, 27, 295, 1928.
- 123) MODEL. — *Zbl. Bakteriolog.*, 113, 214, 1929.
- 124) MORGAN. — *The J. of the Am. Chem. Soc.*, 37, 1461, 1915.
- 125) MORGAN et WOODWARD. — *The J. of the Am. Chem. Soc.*, 35, 1249, 1913.
- 126) NATTAN-LARRIER et GRIMARD RICHARD. — *C. R. Soc. Biol.*, 113, 256, 1933.
- 127) NICHOLLS. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 42, 358, 1928.
- 128) NORD. — *Erg. enzym. Forschung*, 1, 77, 1932.
- 129) NORD. — *Koll. Ztsch.*, 58, 198, 1932.
- 130) NORRIS. — *Proc. Soc. exp. Biol. med.*, 24, 483, 1927.
- 131) OGAWA. — *Exp. Journ. Obstetric*, 14, 544, 1931.
- 132) OKUNEFF. — *Biochem. Ztschr.*, 187, 37, 1927.
- 133) PINES et JOFFE. — *Biochem. Ztschr.*, 211, 420, 1929.
- 134) PIZARRO. — *Journ. Bact.*, 13, 387, 1927.
- 135) POLANYI. — *Biochem. Ztschr.*, 34, 192, 204, 1911.
- 136) RAPONSKY. — *Gaz. Hôpitaux*, 3 octobre 1934.
- 137) READER. — *Biochem. Journ.*, 21, 908, 1927.
- 138) REHBINDER. — *Biochem. Ztschr.*, 187, 19, 1927.
- 139) REHWALD. — *Ztschr. Pflanzenkrankheiten*, 37, 65, 1927.
- 140) M. RENAULD. — *Bull. Soc. Med. Hôpitaux Paris*, 16, 802, 1930.
- 141) ROBERTSON. — *Arch. Entwicklungsmech. der Org.*, 27, 1909.
- 142) ROSE et SHERWIN. — *Journ. biol. Chem.*, 68, 565, 1926.
- 143) ROTH. — *Deutsche Med. Woche.*, 50, 44, 1924.
- 144) SAITSCHENKO. — *Biochem. Ztschr.*, 219, 447, 1930.
- 145) SANER. — *Biochem. Ztschr.*, 168, 335, 1926.
- 146) SAUER. — *Ztschr. f. Imm. forsch.*, 72, 450, 1931.
- 147) SCHEMENSKY. — *Biochem. Ztschr.*, 105, 229, 1920.
- 148) SCHEPILEVSKAJA. — *Biochem. Ztschr.*, 204, 371, 1929.
- 149) SCHEPILEVSKAJA. — *Biochem. Ztschr.*, 208, 334, 1929.
- 150) SCHEPILEVSKAJA. — *Biochem. Ztschr.*, 210, 334, 1929.
- 151) SCHWEDER et MACHT. — *Arch. exp. Pathol. and Pharmac.*, 158, 531, 1930.

- 152) SHAW. — *Brit. Med. Journ.*, 1, 623, 1931.
- 153) SMORODINZEV et ADOWA. — *Ztschr. physiol. Chem.*, 189, 165, 1930.
- 154) SOLOVIEW. — *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 22, 265, 1925.
- 155) SPASSKY. — *Russk. fiziol. Zurn*, 13, 89, 1930.
- 156) SPASSKY. — *Ber. ges. physiol.*, 58, 103, 1931.
- 157) SPEK. — *Arch. Entwicklungsmech. der Org.*, 44, 1, 1918.
- 158) STILES et JORGENSEN. — *Ann. of Botany*, 31, 47, 1917.
- 159) SUCHININ et BOITSCHewa. — *Ztschr. ges. exp. med.*, 66, 618, 1929.
- 160) TADOKORO. — *J. of. Bioch.*, 31, 195, 1924.
- 161) TIFFENEAU. — *Bull. des Sc. pharmacol.*, p. 560, 1932.
- 162) TOMANEK. — *Casopis Lekaru Ceskyh*, 1, 570, 1930.
- 163) TOMINAGA. — *Biochem. Ztschr.*, 141, 248, 1923.
- 164) TRAUBE. — *Pflugers arch.*, 123, 419, 1908.
- 165) TRAUBE. — *Biochem. Ztschr.*, 10, 380, 1908.
- 166) TRAUBE. — *Biochem. Ztschr.*, 10, 388, 1908.
- 167) TRAUBE. — *Koll. Beih.*, 37, 119, 1933.
- 168) VEJNAROVA. — *Arch. mikr. Anatomie u. Entwicklungsmech.*, 101, 553, 1924.
- 169) VERCAUTEREN. — *C. R. Soc. Biol.*, 108, 244, 1931.
- 170) VERCAUTEREN. — *C. R. Soc. Biol.*, 109, 563, 1932.
- 171) WILHELMJ et FLEISHER. — *Journ. exp. méd.*, 43, 179, 1925.
- 172) WILHELMJ et FLEISHER. — *Journ. exp. méd.*, 43, 195, 1925.
- 173) MISS YAGLE. — *Journ. of Immunology*, 16, 17, 1929.
- 174) ZELLER. — *Biochem. Ztschr.*, 183, 369, 1927.
- 175) ZUNZ. — *Archivio di Fisiologia*, 7, 137, 1909.
- 176) ZUNZ et LA BARRE. — *Arch. int. physiol.*, 21, 361, 1923.
- 177) ZUNZ et LA BARRE. — *Acad. royale méd. belge*, 4, 74, 1924.
- 178) ZUNZ. — *Ergebn. d. Phys.*, 24, 445, 1925.
- 179) ZUNZ. — *Bull. Ac. roy. méd. Belgique*, p. 334, 1925.
- 180) ZUNZ et ALEXANDER. — *Colloid Chemistry*, 2, 651, 1928.
- 181) ZUNZ. — *Pharmacodynamie générale*. Paris, 1932.

